

(19) 【発行国】 日本国特許庁 (J P)

(19) [Publication Office] Japanese Patent Office (JP)

(12) 【公報種別】 公開特許公報 (A)

(12) [Kind of Document] Japan Unexamined Patent Publication (A)

(11) 【公開番号】 特開 2 0 0 0 - 3 8 3 5 0 (P 2 0 0 0 - 3 8 3 5 0 A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application] Japan Unexamined Patent Publication 2000 - 38350(P2000 - 38350A)

(43) 【公開日】 平成 1 2 年 2 月 8 日 (2 0 0 0 . 2 . 8)

(43) [Publication Date of Unexamined Application] 2000 February 8 day (2000.2.8)

(54) 【発明の名称】 糖尿病治療薬

(54) [Title of Invention] DIABETES TREATMENT DRUG

(51) 【国際特許分類第 7 版】

(51) [International Patent Classification 7th Edition]

A61K 45/00

A61K 45/00

A61P 3/10

A61P 3/10

A61K 31/437

A61K 31/437

31/4375

31/4375

31/4985

31/4985

31/519

31/519

31/5365

31/5365

// C07D239/94

// C07D239/94

401/04

401/04

471/04 101

471/04 101

106

106

114

114

117

117

120

120

487/04 140

487/04 140

495/04 105

495/04 105

498/04

498/04

【 F I 】

[FI]

A61K 45/00

A61K 45/00

31/00 603 N

31 /00 603 N

31/435 605

31 /435 605

606

606

31/495 605

31 /495 605

31/505 606

31 /505 606

31/535 603

31 /535 603

0070239/94

C07D239/94

401/04

401/04

471/04 101

471/04 101

106 C

106 C

114 A

114 A

117 Z

117 Z

120

120

487/04 140

487/04 140

495/04 105 Z

495/04 105 Z

498/04 112 T

498/04 112 T

【審査請求】未請求

[Request for Examination] Examination not requested

【請求項の数】13

[Number of Claims] 13

【出願形態】OL

[Form of Application] OL

【全頁数】24

[Number of Pages in Document] 24

(21) 【出願番号】特願平11-136173

(21) [Application Number] Japan Patent Application Hei 11 - 136173

(22) 【出願日】平成11年5月17日 (1999.5.17)

(22) [Application Date] 1999 May 17 day (1999.5.17)

(31) 【優先権主張番号】特願平10-135673

(31) [Priority Application Number] Japan Patent Application Hei 10 - 135673

(32) 【優先日】平成10年5月18日 (1998.5.18)

(32) [Priority Date] 1998 May 18 day (1998.5.18)

(33) 【優先権主張国】日本 (JP)

(33) [Priority Country] Japan (JP)

(71) 【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】 000006725

【氏名又は名称】 吉富製薬株式会社

【住所又は居所】 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72) 【発明者】

【氏名】 清尾 康志

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社創薬研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 田中 寛

【住所又は居所】 埼玉県入間市小谷田3丁目7番25号 吉富製薬株式会社創薬研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 後藤 信治

【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社創薬研究所内

(72) 【発明者】

【氏名】 天野 雄策

【住所又は居所】 大阪府枚方市招提大谷2丁目25番1号 吉富製薬株式会社創薬研究所内

(74) 【代理人】

【識別番号】 100066304

【弁理士】

(57) 【要約】

【課題】 従来の糖尿病治療薬の副作用を回避する糖尿病治療薬を開発するため、新規な作用機序による血糖降下薬を提供することを目的とする。

【解決手段】 4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)

[Applicant Code] 000006725

[Name] YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

[Address] Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hiranomachi-2-6-9

(72) [Inventor]

[Name] It is clear tail Koji

[Address] Inside of Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25 number Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. creation medicine research laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Tanaka Hiroshi

[Address] Inside of Saitama Prefecture Iruma City Koyata 3-Chome 7 turn 25 number Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. creation medicine research laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Goto Shinji

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani 2-Chome 2 5-1 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. creation medicine research laboratory

(72) [Inventor]

[Name] Amano male step

[Address] Inside of Osaka Prefecture Hirakata City Shodai Otani 2-Chome 2 5-1 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd. creation medicine research laboratory

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Applicant Code] 100066304

[Patent Attorney]

(57) [Abstract]

[Problem] In order to develop diabetes treatment drug which evades side effect of conventional diabetes treatment drug, it designates that blood glucose fall medicine by novel action mechanism is offered as the objective.

[Means of Solution] 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-thieno (3,4-d)

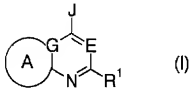
ーチエノ〔3、4-d〕ピリミジンなどのCRF受容体アンタゴニストが血糖降下作用を有し、新規な作用機序による糖尿病治療薬として有用であることが見出された。

[特許請求の範囲]

[請求項1] CRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬。

[請求項2] CRF受容体アンタゴニストが一般式(Ⅰ)

[化1]



により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹（式中、R⁹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。）を示す。GはCまたはNを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドヒドリアル、またはアルキルチオを示す。JはN R² R³（式中、R²およびR³は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR²およびR³は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。）またはO R¹⁰（式中、R¹⁰はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。）で表される基を示す。環Aは下記式(II)～(XXIII)

pyrimidine or other CRF receiver antagonist had blood glucose lowering action, it was discovered that it is useful as diabetes treatment drug due to novel action mechanism.

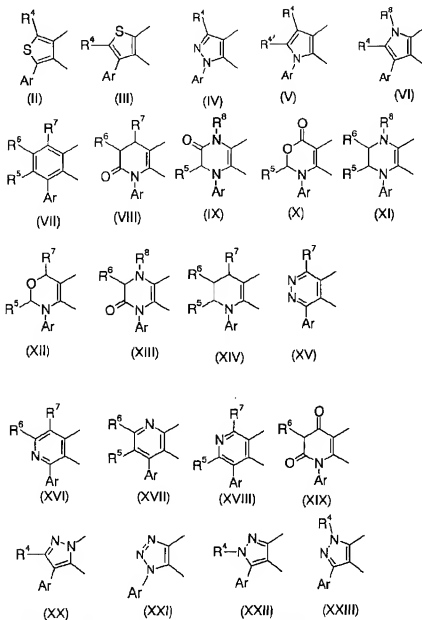
[Claim(s)]

[Claim 1] Diabetes treatment drug which designates CRF receptor antagonist as active ingredient.

[Claim 2] CRF receptor antagonist General Formula (I)

[Chemical Formula 1]

Diabetes treatment drug which is stated in Claim 1 which is a compound, pharmaceutically acceptable salt or the hydrate which are displayed by. In above Formula, definition of each symbol is as follows. E shows N or C-R⁹ (In Formula, R⁹ shows hydrogen, alkyl, halogen, the cyano, hydroxy or alkoxy.). G shows C or N. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulthydryl or thealkyl thio. J N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with thenitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.) or shows group which is displayed with the O R¹⁰ (In Formula, R¹⁰ shows alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.). As for ring A below-mentioned Formula (II) to (XXIII)



により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を有しないアリ

Condensed thiophene ring which is displayed by, condensation pyrazole ring, the condensation pyrrole ring, condensation triazole ring, fused benzene ring and the condensation pyridine ring, condensation pyridazine ring, condensation oxazine ring and the condensation pyrazine ring section are displayed. identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulfhydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxy alkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1

ールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式 (V) において、R⁴、R^{4'} は結合して、 $-CH=CH-C(H)=C(H)-$ または $-CH_2-C(H_2)-CH_2-C(H_2)-$ を形成することもある。R⁸ は水素、アルキル、シクロアルキル、アルキルまたはシクロアルキルを示す。

【請求項 3】 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項 2 記載の糖尿病治療薬。E は N を示す。G は C を示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリルまたはアルキルチオを示す。J は N R² R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキル、ヘテロアリール、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) を示す。環 A は式 (I) または式 (V) によって表される基を示す。Ar は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフィドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を 1~3 個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【請求項 4】 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項 2 記載の糖尿病治療薬。E は N を示す。G は C を示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリル、またはアルキルチオを示す。J は N R² R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、

to 3 it possesses Ar, or, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R^{4'}, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the acyl, aryl, heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, the hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro. In addition, R⁴ and R^{4'} connecting, $-CH=CH-C(H)=C(H)-$ or can also form $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ in Formula (V). R⁸ shows hydrogen, alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.

[Claim 3] Compound of range which General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in Claim 2 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxyalkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulfhydryl or thealkyl thio. J shows N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl, alkoxy, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl, alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with the nitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forming.). ring A shows group which is displayed with Formula (II) or the Formula (VII). identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulfhydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxyalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1 to 3 it possesses Ar, or, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, acyl, aryl, the heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxyalkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro.

[Claim 4] Compound of range which General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in Claim 2 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxyalkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulfhydryl or thealkyl thio. J shows N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl,

それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、 R^4 、 R^4 は結合して、 $-CH=CH-CH=CH-$ または $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ を形成する。

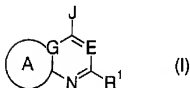
【請求項5】 CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項6】 CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容される塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項7】 CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である請求項1記載の糖尿病治療薬。

【請求項8】 一般式(1)

【化3】



により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹(式中、R⁹

は水素、アルキル、ハロゲン、シオ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリル、またはアルキルチオを示す。JはN-R²、R³(式中、R²およびR³は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシ、

cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with the nitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.). ring A shows group which is displayed with Formula (V), R⁴ and R⁴ connecting, $-CH=CH-CH=CH-$ or form $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$.

[Claim 5] CRF receptor antagonist, 4-(N-butyl-N-ethyl amino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno [3,4-d] pyrimidine, diabetes treatment drug which is stated in the Claim 1 which is a salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[Claim 6] CRF receiver antagonist, 4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrrolo [2,3-d] indole, diabetes treatment drug which is stated in Claim 1 which is a salt or anhydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[Claim 7] CRF receptor antagonist, diabetes treatment drug which is stated in Claim 1 which is a salt or a hydrate which on 4-(N-butyl-N-ethyl amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidine and pharmaceutical can be allowed.

[Claim 8] General Formula (I)

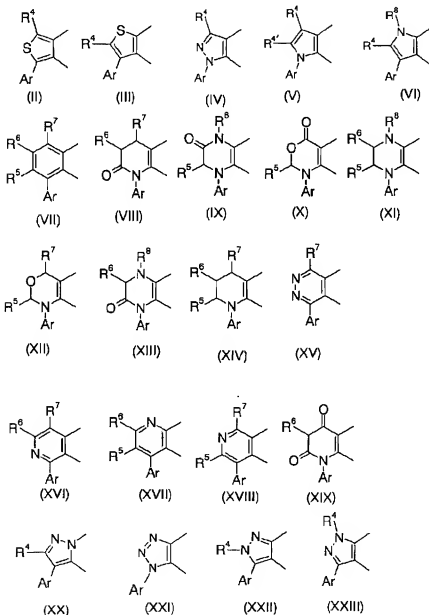
[Chemical Formula 3]

Diabetes treatment drug which designates compound, pharmaceutically acceptable salt or hydrate which is displayed as an effective component. In above Formula, definition of each symbol is as follows. E shows N or C-R⁹ (In Formula, R⁹ shows hydrogen, alkyl, halogen, the cyano, hydroxy or alkoxy.). G shows C or N. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulphydryl or thioalkyl thio. J N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy

ルキル、アラルキル、ヘテロアリーールアルキル、アシル、アルコシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) または OR^{10} (式中、 R^{10} はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。) で表される基を示す。環Aは下記式 (II) ~ (XXI)

[化4] |

[Chemical Formula 4]



により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環部を表す。A¹は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1〜3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶およびR⁷は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式(V)において、R⁴、R^{4'}は結合|
-CH=CH-C≡CH-C≡CH-C≡CH-または-C≡CH-C≡CH-C≡CH-C≡CH-を形成することでもできる。R⁸は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【請求項9】 一般式(I)が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示す。JはN、R²、R³ (式中、R²およびR³は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR²およびR³は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(II)または式(VI)で表される基を示す。A¹は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1〜3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

Condensed thiophene ring which is displayed by, condensation pyrazole ring, the condensation pyrrole ring, condensation triazole ring, fused benzene ring and the condensation pyridine ring, condensation pyridazine ring, condensation oxazine ring and the condensation pyrazine ring section are displayed. identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulphydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxyalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R^{4'}, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the acyl, aryl, heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, the hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro. In addition, R⁴ and R^{4'} connecting, -CH=CH-C≡CH- or can also form -C≡CH-C≡CH-C≡CH- in Formula (V). R⁸ shows hydrogen, alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.

[Claim 9] Compound of range which General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in Claim 8 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulphydryl or the alkyl thio. J shows N, R², R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with the nitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.). ring A shows group which is displayed with Formula (II) or the Formula (VI). identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulphydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxyalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, acyl, aryl, the heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro.

【請求項 10】 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である請求項 8 記載の糖尿病治療薬。E は N を示す。G は C を示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。J は N R² R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシルアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) を示す。環 A は式 (V) で表される基を示し、R⁴、R^{4'} は結合して、—CH=CH—CH=CH—または—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—を形成する。

【請求項 11】 一般式 (I) の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ [3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である請求項 8 記載の糖尿病治療薬。

【請求項 12】 一般式 (I) の化合物が、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4,5-b]インドール、その医薬上許容される塩または水和物である請求項 8 記載の糖尿病治療薬。]

【請求項 13】 一般式 (I) の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ [2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である請求項 8 記載の糖尿病治療薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は糖尿病治療に用いることのできるコルチコトロピン放出因子 (CRF) 受容体アンタゴニストを有効成分とする血糖降下薬に関する。

【0002】

【従来の技術】 国際特許出願公開 WO 95/34563, WO 94/13643, WO 94/13677, WO 94/1

[Claim 10] Compound of range which General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in Claim 8 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulphydryl or thioalkyl thio. J shows N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with thienitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.). ring A shows group which is displayed with Formula (V), R⁴ and R^{4'} connecting, -CH=CH-CH=CH- or form -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

[Claim 11] Compound of General Formula (I), 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno [3,4-d] pyrimidine, diabetes treatment drug which is stated in Claim 8 which is a salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[Claim 12] Compound of General Formula (I), 4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrrolo [4,5-b] indole, diabetes treatment drug which is stated in Claim 8 which is a salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[Claim 13] Compound of General Formula (I), diabetes treatment drug which is stated in Claim 8 which is a salt or a hydrate which on 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidine and pharmaceutical can be allowed.

[Description of the Invention]

[0001]

[Technological Field of Invention] As for this invention it regards blood glucose fall medicine which designates CRF receptor antagonist which can use for diabetes treatment as the active ingredient.

[0002]

[Prior Art] In each disclosure of PCT Patent Publication WO 95/34563, WO 94/13643, WO 94/13677, WO 94/13676, WO

3676, WO97/29110, WO95/33750, WO96/35689, WO98/8846, WO98/8847, WO97/29109の各公報にはCRF受容体アンタゴニスト活性を有し、コルチコトロピン放出因子により促進または誘因される疾患の治療、または関節炎、喘息およびアレルギーといった炎症性疾患、不安、抑鬱、疲労症候群、頭痛、疼痛、癌、クローン病、炎症性結腸および過敏性結腸を含む過敏性腸症候群、免疫機能不全、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染症、胃腸疾患、神経性食欲不振のごとき食事障害、出血性ストローク、薬物およびアルコール禁断症状、薬物中毒、ストレス誘発性精神病的エピソード、不妊症、頭部外傷、脊髄外傷、虚血性ニューロン損傷、甲状腺機能障害症候群、てんかん、発作、筋肉けいれん、尿失禁、筋萎縮性側索硬化症、低血糖症などの疾患の治療薬として用いる縮合ポリミジンおよび縮合ポリジン化合物が開示されている。

【0003】また、現在出願係属中のPCT国際特許出願第PCT/JP97/04782号にはCRF受容体アンタゴニスト活性を有し、特に、ヒトにおけるうつ病、摂食障害、アルツハイマー病、分裂病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、そう病、心身症、老年痴呆、バック障害、脳卒中、炎症(自己免疫疾患、例えば慢性関節リウマチ)、疼痛、肥満、ジルデナールレット病、アルコール依存、更年期障害、月経前症候群の治療薬として、また心循環器系薬(降圧剤等)、免疫賦活薬、免疫抑制薬、ICU(集中治療室)治療患者の病態改善薬として使用することができる縮合ポリミジン化合物が記載されている。しかしながら、上記のいずれの明細書にもCRF受容体アンタゴニスト活性を有する化合物が糖尿病の治療に使用できることについては何ら記載はない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病は多くの合併症を伴う重篤な疾患である。代表的な合併症としては網膜症、心臓病、脳卒中、腎不全、神経障害、動脈硬化症、高血圧症、高脂血症などがある。これらは患者の生活能力を重度に侵害し、生命をも危険にさらす場合も多い。糖尿病患者数は増加傾向にある。この背景には人口の高齢化、食生活の変化、生活スタイルの変化などが要因として存在する。すなわち糖尿病患者の増加は極めて現代的な現象である。例えば現在日本ではその患者数は500万から600万人にも達するといわれている。また、その数は今後も増加することが予想される。糖尿病にはインスリン依存型(1DM)とインスリン非依

97/29110, WO 95/33750, WO 96/35689, WO 98/8846, WO 98/8847, WO 97/29109 CRF receptor antagonist activity to possess, With γ ip11 ip8 γ ip7 Ro pin releasing factor promotion or cause is done that treatment of disease which, Or arthritis, You called asthma and allergy inflammatory disease, anxiety, 抑 depression, fatigue syndrome, headache, ache, cancer, Crohn's disease 腸 characteristic colon and sensitivity colon are included irritable bowel syndrome, Condensation pyrimidine and condensation pyridine compound which it uses the immune function failure, human immunodeficiency virus (HIV) infection, gastrointestinal disease and neurological loss of appetite or other meal damage, bleeding characteristic stress, drug and alcohol withdrawal, drug poisoning and stress induced generation psychosis episode, as therapeutic of infertility, head trauma, spine physical trauma, ischaemic neuron injury, the thyroid dysfunction syndrome, epilepsy, seizure, muscle convulsion, urinary incontinence, amyotrophic lateral sclerosis and the hypoglycemia or other disease are disclosed.

[0003] In addition, Presently in PCT International Patent Application No. PCT/JP97/04782 number in application person in charge being attached CRF receptor antagonist activity to possess, Especially, In human, depression, feeding damage, Alzheimer's disease, Separation illness, Condensation pyrimidine compound which you can use Parkinson's disease, Huntington's corea and the amyotrophic lateral sclerosis, so illness and psychosomatic disease, senile dementia, panic damage, the apoplectic stroke and inflammation (autoimmune disease and for example chronic joints rheumatism), ache, obesity and di ip11 ip8 γ ip7 illness, as therapeutic of alcohol dependence, climacteric disorder and the premenstrual syndrome, in addition heart cardiovascular system medicine (Such as antihypertensive), immunity activation medicine, as disease improvement medicine of immunosuppressant and ICU (Centralized treatment room) patient is stated. But, there is not what statement concerning being able to use for that treatment of diabetes compound which possesses CRF receptor antagonist activity in the above-mentioned each Specification.

[0004]

[Problems to be Solved by the Invention] Diabetes is severe disease which accompanies many accompanying disease. There is a retinopathy, a heart disease, a apoplectic stroke, a renal failure, a nerve damage, a arteriosclerosis, a hypertension and a hyperlipidemia etc as representative accompanying disease. These infringe life capacity of patient in heavy degree, when also the life is exposed to risk, are many. As for diabetes patient number there is a increase tendency. aging of population, change of eating lifestyle and change etc of the life style it exists in this background as factor. Namely increase of diabetes patient is quite present-day phenomenon. for example

存型 (NIDDM) の2種に大別される。全糖尿病患者数の約90~95%は後者のNIDDMである。NIDDMの患者には40歳過ぎの成人が多く、また肥満傾向を有する患者も多い。その治療には運動療法、食事療法などが基本であるが、それだけでは十分な治療効果が得られない場合が多く、血糖降下薬による薬物療法が必要となる。糖尿病の大部分を占めるNIDDMの主な病因は、(1) 膵臓β細胞からのインスリン分泌の低下と、(2) 末梢グルコース利用細胞のインスリン作用低下 (インスリン抵抗性) の2つである [ディアベーツ・ケア 15, 318-368 (1992)]。

【0005】糖尿病治療薬として最も広く用いられているスルホニルウレア系化合物 (グリベンブラミド等) の作用機序は膵臓β細胞からのインスリン分泌の促進作用である。しかし、スルホニルウレア系化合物は副作用として低血糖症を引き起こす場合がある [バイオチミカ・エト・バイオフィジカ・アクタ 1175, 45-59 (1992)]。また特に肥満状態の糖尿病患者は高インスリン血症を伴うことが多く、この様な患者のインスリン分泌を促進することは体重増加、高血圧症、高脂血症などの好ましくない副作用を引き起こす可能性がある。一方、インスリン分泌促進を介さない、いわゆるインスリン抵抗性改善薬としてトログリタゾン [ディアベーツ 37, 1549-1558 (1988)] などが注目されたが、重篤な肝障害の副作用のためその使用は制限されている [ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディスン 338, 916-917 (1998)]。またその他の糖尿病治療薬として、ビグアナイド系薬剤、α-グリコシダーゼ阻害剤などがあるが、それぞれ、乳酸アシドーシスや低血糖症などの重篤な副作用がみられることや、血糖降下作用が弱い、肝障害といった欠点を有している。すなわち現状においては、糖尿病の有効な治療薬はいまだ確立されていないと言える。そこで本発明者らは血糖降下作用を有し、従来の糖尿病治療薬の副作用を回避する糖尿病治療薬を開発するため、新規な作用機序による血糖降下薬の研究を開始した。

【0006】

【課題を解決するための手段】コルチコトロピン放出因子 (CRF) は視床下部由来の神経ペプチドである。CRFは視床下部から放出された後、下垂体のCRF受容体に結合する。下垂体でのCRFの主な作用は、下垂体から血中への副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の放出促進である [サイエン

presently with Japan as for patient number it is said that it reaches to also 600 0,000 persons from 500 0,000. In addition, as for number it is expected that in future it increases. insulin dependence type (IDDM) with it is roughly classified to 2 kinds of the insulin non-dependence type (NIDDM) to diabetes. Approximately 90 to 95 % of all diabetes patient number is NIDDM of the latter. adult past of 40 year is many in patient of NIDDM, the patient which in addition possesses obesity tendency is many. ergotherapy and dietary treatment method etc are basis in treatment, but with just that when sufficient remedial effect is not acquired becomes many, psychopharmacologic treatment by blood glucose fall medicine with necessary. Main cause of disease of NIDDM which occupies major portion of diabetes, is the two of insulin action decrease (insulin resistance) of decrease and (2) peripheral glucose utilization cell of insulin secretion from (1) pancreas β cell (D.A.B. ツツ care 15, 318-368(1992)).

[0005] Action mechanism of sulfonyl urea compound (Such as グリベンブラミド) which is most widely used as diabetes therapeutic is the promoting action of insulin secretion from pancreas β cell. But, as for sulfonyl urea compound there are times when hypoglycemia is caused as a side effect (bio Chemica * エイ 1175 * bio フィジカ * Acta 1175, 45-59(1992)). In addition as for diabetes patient of especially obesity state being many times when high insulin blood symptom is accompanied, promoting insulin secretion of this kind of patient weight gain, hypertension and is a possibility which causes the hyperlipidemia or other desirable side effect. On one hand, it does not mind insulin secretion promotion, j7 log Rita ツ (D. A. B. ツ 37, 1549-1558(1988)) etc was observed as so-called insulin resistance improvement medicine, but because of side effect of severe liver damage use is restricted (New England * journal * of メ D. スン 338, 916-917(1998)). In addition there is a biguanide drug and a α-glycosidase inhibitor etc, as other diabetes therapeutic, but respectively, you can see lactic acidosis and hypoglycemia or other severe side effect, it has possessed the deficiency where hypoglycemic action is weak, such as liver damage. Namely you can call effective therapeutic of diabetes regarding present state, that is not established yet. In order to develop diabetes therapeutic where these inventors has blood glucose lowering action, evades the side effect of conventional diabetes therapeutic, research of blood glucose fall medicine with the novel action mechanism was started then.

【0006】

[Means to Solve the Problems] j11 jp8 j7 Ro pin releasing factor (CRF) is neuropeptide of hypothalamus derivation. After being discharged from hypothalamus, it connects CRF to the CRF receptor of pituitary gland. Main action of CRF with pituitary gland is discharge promotion of adrenocortical

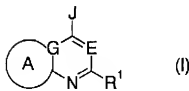
ス 218,377 (1982)】。CRFの刺激により放出されたACTHは、次いで副腎皮質を刺激し種々の副腎皮質ホルモンの産生と分泌を促進する。ここで分泌される種々の副腎皮質ホルモンには、糖質代謝に深く関わるグルココルチコイドなども含まれる(アナリーズ・オブ・ザ・ニューヨーク・アカデミー・オブ・サイエンス 771, 1-18 (1995))。これらの事実から本発明者らは、CRFの作用に拮抗するいわゆるCRF受容体アンタゴニストが、糖代謝機能異常を改善する作用を有している可能性があると考え、鋭意研究を重ねた。その結果、CRF受容体アンタゴニストが血糖降下作用を有し、糖尿病治療薬として有用であることを見出した。すなわち、本発明はCRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬に関する。CRF受容体アンタゴニストとしてはCRF受容体に拮抗作用を有するすべての化合物を含む。また、コルチコトロピン放出因子(CRF)はコルチコトロピン放出ホルモン(CRH)、ACTH放出因子あるいはコルチコリペリンと同義であり、本発明のCRF受容体アンタゴニストはCRH受容体アンタゴニスト、ACTH放出因子受容体アンタゴニストおよびコルチコリペリン受容体アンタゴニストも包含する。

【0007】本発明は以下示す糖尿病治療薬を提供する。

1. CRF受容体アンタゴニストを有効成分とする糖尿病治療薬。
2. CRF受容体アンタゴニストが一般式(1)

【0008】

【化5】



【0009】により表される化合物。その医薬上許容される塩またはその水和物である上記1記載の糖尿病治療薬。上記式中、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹(式中、R⁹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラルキル、アルコキシアラルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリー

stimulus hormone (ACTH) to blood from pituitary gland (Science 218,377(1982)). ACTH which is discharged by stimulus of CRF stimulates the adrenal cortex next and promotes production and secretion of various adrenocorticotrophic hormone. Here also glucocorticoid etc which relates to saccharide metabolism deeply is included in various adrenocorticotrophic hormone which secretion is done, (analog jp11ス* of the * New York * academy * of * Science 771, 1-18(1995)). As for these inventors, that so-called CRF antagonist which competes to action of the CRF, is a possibility which has possessed action which improves the sugar metabolic function fault you thought from these facts, repeated diligent research. As a result, CRF receptor antagonist has blood glucose lowering action, fact that it is useful as the diabetes therapeutic was discovered. namely, this invention regards diabetes therapeutic which designates CRF receptor antagonist as active ingredient. All compound which possess antagonist action in CRF receptor as CRF receptor antagonist are included. In addition, γ jp11 jp8 \rightarrow jp7 Ro pin releasing factor (CRF \rightarrow jp11 jp8 \rightarrow jp7 Ropin releasing hormone (CRH)), ACTH releasing factor α \rightarrow jp11 chitory \rightarrow phosphorus and is synonymous, CRF receptor antagonist of this invention CRH receptor antagonist, ACTH releasing factor receptor antagonist and \rightarrow jp11 chitory \rightarrow includes also the phosphorus receptor antagonist.

[0007] This invention below offers diabetes treatment drug which is shown.

Diabetes treatment drug which designates 1. CRF receptor antagonist as active ingredient.

2. CRF receptor antagonist General Formula (I)

[0008]

[Chemical Formula 5]

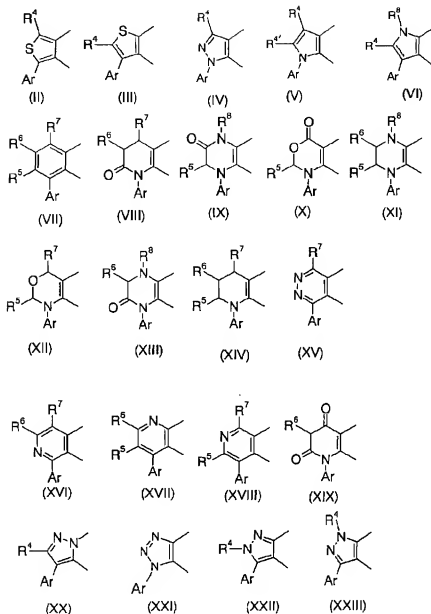
[0009] Diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 1 which is a compound, pharmaceutically acceptable salt or hydrate which are displayed by. In above Formula, definition of each symbol is as follows. E shows N or C-R⁹ (In Formula, R⁹ shows hydrogen, alkyl, halogen, the cyano, hydroxy or alkoxy. G shows C or N. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen,

、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフィドリル、またはアルキルチオを示す。Jは $N R^2 R^3$ (式中、 R^2 および R^3 は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) または $O R^{10}$ (式中、 R^{10} はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。) で表される基を示す。環Aは下記式 (I) ~ (XXIII)

[0010]

sulphydryl or thealkyl thio. J N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with thenitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which formsring.) or shows group which is displayed with theOR¹⁰ (In Formula, R¹⁰ shows alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.). As for ring A below-mentioned Formula (II) to (XXIII)

[0010]



【0011】により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を

[0011] Condensed thiophene ring which is displayed by, condensation triazole ring, the condensation pyrrole ring, fused benzene ring and the condensation pyridine ring, condensation pyridazine ring, condensation oxazine ring and the condensation pyrazine ring section are displayed. identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulfhydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxyalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and

有しないアリアルまたはヘテロアリアルを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式 (V) において、R⁴ は結合して、 —CH=CH—CH=CH— または $\text{—C(H)=C(H)—C(H)=C(H)—}$ を形成することでもできる。R⁸ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【0012】3. 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記記載の糖尿病治療薬。E は N を示す。G は C を示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示す。J は N、R²、R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ヒドロキシアルキル、アルキル、ヘテロアリアルアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) を示す。環 A は式 (II) または式 (V) において表される基を示す。A は芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれた同一または異なる置換基を1〜3個有するか、もしくは置換基を有しないアリアルまたはヘテロアリアルを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリアル、ヘテロアリアル、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【0013】4. 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記記載の糖尿病治療薬。E は N を示す。G は C を示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリアル、ヘテロアリアル、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。J は N、R²、R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、

nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the acyl, aryl, heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, the hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro. In addition, R⁴ and R⁵ connecting, —CH=CH—CH=CH— or can also form —CH=CH=CH=CH— in Formula (V). R⁸ shows hydrogen, alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.

【0012】Compound of range which 3. General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 2 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulphydryl or thealkyl thio. J shows N R² R³ (in Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with the nitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.). ring A shows group which is displayed with Formula (II) or the Formula (VII). identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulphydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxy alkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, acyl, aryl, the heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro.

【0013】Compound of range which 4. General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 2 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulphydryl or thealkyl thio. J shows N R² R³ (in Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows

それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、R⁴、R^{4'}は結合して、—CH=CH—CH=CH—または—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—を形成する。

[0014] 5. CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である上記記載の糖尿病治療薬。

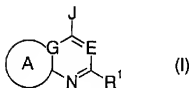
[0015] 6. CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、その医薬上許容される塩または水和物である上記記載の糖尿病治療薬。

[0016] 7. CRF 受容体アンタゴニストが、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5,6-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容される塩または水和物である上記記載の糖尿病治療薬。

8. 一般式(I)

[0017]

[化7]



[0018] により表される化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物を有効成分とする糖尿病治療薬。上記式で、各記号の定義は次の通りである。EはNまたはC-R⁹

(式中、R⁹は水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)を示す。GはCまたはNを示す。R¹は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アラールキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはN-R² R³ (式中、R²およびR³は同

the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with thenitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which formsring.). ring A shows group which is displayed with Formula (V), R⁴ and R^{4'} connecting. -CH=CH-CH=CH- or form -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

[0014] 5.CRF receptor antagonist, 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno [3,4-d] pyrimidine, diabetes treatment drug, which is stated inthe above-mentioned 1 which is a salt or a hydrate which on thepharmaceutical can be allowed.

[0015] 6.CRF receiver antagonist, 4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrrolo [4,5-b] indole, diabetes treatment drug, which is stated in above-mentioned 1 which isa salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[0016] 7.CRF receptor antagonist, diabetes treatment drug, which h is stated in above-mentioned 1 which is a salt or a hydrate which on 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidine and pharmaceutical can be allowed.

8. General Formula (I)

[0017]

[Chemical Formula 7]

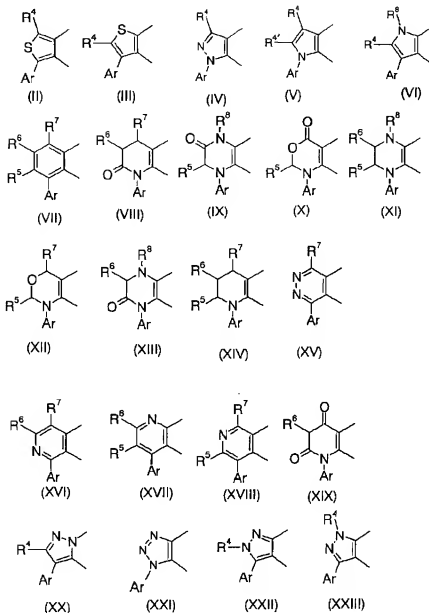
[0018] Diabetes treatment drug, which designates compound, p pharmaceutically acceptable salt or hydrate which are displayed by as effective component. In above Formula, definition of each symbol is as follows. E shows N or C-R⁹ (In Formula, R⁹ shows hydrogen, alkyl, halogen, the cyano, hydroxy or alkoxy.). G shows C or N. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulfhydryl or thealkyl thio. J N R² R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the

一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アラールキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいは R^2 および R^3 は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) または OR^{10} (式中、 R^{10} はアルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。) で表される基を示す。環Aは下記式(1) ~ (XXII)

[0019]

alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or or R2 and R3 with thenitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which formsring.) or shows group which is displayed with the OR^{10} (In Formula, R10 shows alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.). As for ring A below-mentioned Formula (II) to (XXIII)

[0019]



【0020】により表される縮合チオフェン環、縮合ピラゾール環、縮合ピロール環、縮合トリアゾール環、縮合ベンゼン環、縮合ピリジン環、縮合ピリダジン環、縮合オキサジン環および縮合ピラジン環部を表す。Arは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアリル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアリル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれる同一または異なる置換基を1～3個有するか、もしくは置換基を

[0020] Condensed thiophene ring which is displayed by, condensation pyrazole ring, the condensation pyrrole ring, condensation triazole ring, fused benzene ring and the condensation pyridine ring, condensation oxadiazine ring and the condensation pyrazine ring section are displayed. identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulfhydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxy alkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and

有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、アルケン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。また式 (V) において、R⁴、R⁵ は結合して、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-$ または $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-$ を形成することでもできる。R⁸ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキルまたはシクロアルキルを示す。

【0021】9. 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリルまたはアルキルチオを示す。JはN、R²、R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR² および R³ は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。) を示す。環Aは式 (II) または式 (V) によって表される基を示す。Aは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アルキルチオ、ヒドロキシアルキル、アシル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルキルアミノアルキルおよびニトロから選ばれた同一または異なる置換基を1〜3個有するか、もしくは置換基を有しないアリールまたはヘテロアリールを示す。R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は同一または異なって、それぞれ水素、ハロゲン、アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アシル、アリール、ヘテロアリール、アルキルチオ、ハロゲン化アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキルまたはニトロを示す。

【0022】10. 一般式 (I) が次に示す範囲の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。EはNを示す。GはCを示す。R¹ は水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ハロゲン化アルキル、アルキル、アルコキシアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アリール、ヘテロアリール、ハロゲン、スルフヒドリル、またはアルキルチオを示す。JはN、R²、R³ (式中、R² および R³ は同一または異なって、

nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the acyl, aryl, heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, the hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro. In addition, R⁴ and R⁵ connecting, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-$ or can also form $-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-\text{C}(\text{H})=\text{CH}-$ in Formula (V). R⁸ shows hydrogen, alkyl and cycloalkyl alkyl or cycloalkyl.

【0021】Compound of range which 9. General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 8 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulfhydryl or thialkyl thio. J shows N, R², R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with thenitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forming). ring A shows group which is displayed with Formula (II) or the Formula (VII). identical or different substituent which on aromatic ring is chosen from halogen, alkyl, the alkoxy, alkyl halide, hydroxy, sulfhydryl, alkyl thio, hydroxyalkyl, the acyl, amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkoxy alkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl and nitro 1 to 3 it possesses Ar, or it shows aryl or heteroaryl which does not possess substituent. R⁴, R⁵ and R⁶ and R⁷ identical or different and respective hydrogen, show halogen, alkyl, cycloalkyl, alkoxy, acyl, aryl, the heteroaryl, alkyl thio, alkyl halide, hydroxy, hydroxyalkyl, alkoxy alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl or nitro.

【0022】Compound of range which 10. General Formula (I) shows next, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 8 which is pharmaceutically acceptable salt or hydrate. E shows N. G shows C. R¹ shows hydrogen, alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, alkoxy, the amino, alkyl amino, dialkyl amino, alkyl halide, aralkyl, alkoxy alkyl, the hydroxy, hydroxyalkyl, aryl, heteroaryl, halogen, sulfhydryl or thialkyl thio. J shows N, R², R³ (In Formula, R² and R³ identical or different and respective hydrogen, shows

、それぞれ水素、アルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、アルキル、ヘテロアリールアルキル、アシル、アルコキシアルキル、アルキルチオアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルを示すか、あるいはR²およびR³は結合して隣接する窒素原子とともに環を形成する基を示す。)を示す。環Aは式(V)で表される基を示し、R⁴、R^{4'}は結合して、—CH=CH—CH=CH—または—CH₂—CH₂—CH₂—CH₂—を形成する。

[0023] 11. 一般式(1)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)チエノ[3,4-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

[0024] 12. 一般式(1)の化合物が、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミジン[4,5-b]インドール、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

[0025] 13. 一般式(1)の化合物が、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピリミジン[2,3-d]ピリミジン、その医薬上許容されうる塩または水和物である上記8記載の糖尿病治療薬。

[0026]

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。一般式(1)における各記号の定義は以下の通りである。R¹、R²におけるアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、ペンチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、特にメチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタール等の炭素数3~8の環状アルキル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ等の炭素数1~4のアルコキシを表す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブ

the alkyl, cycloalkyl alkyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, hydroxyalkyl, the aralkyl, heteroaryl alkyl, acyl, alkoxy alkyl, alkyl thioalkyl, amino alkyl, the alkyl amino alkyl, dialkyl amino alkyl, carboxyalkyl and alkoxy carbonyl alkyl, or R² and R³ with the nitrogen atom which it connects and is adjacent shows basis which forms ring.) ring A shows group which is displayed with Formula (V), R⁴ and R^{4'} connecting, -CH=CH-CH=CH- or form -CH₂CH₂CH₂CH₂-.

[0023] Compound of 11. General Formula (I), 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno [3,4-d] pyrimidine, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 8 which is a salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[0024] Compound of 12. General Formula (I), 4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrrole [4,5-b] indole, diabetes treatment drug which is stated in above-mentioned 8 which is a salt or a hydrate which on pharmaceutical can be allowed.

[0025] Compound of 13. General Formula (I), diabetes treatment drug which is stated in the above-mentioned 8 which is a salt or a hydrate which on 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrole [2,3-d] pyrimidine and pharmaceutical can be allowed.

[0026]

[Embodiment of Invention] Below, this invention is explained in detail. Definition of each symbol in General Formula (I) is as follows. alkyl in R¹ and R² alkyl group of methyl, the ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, secondary butyl, the tertiary butyl and pentyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition is shown, especially methyl is desirable. cycloalkyl alkyl it shows those which carbon number 3 to 8 cyclic alkyl substitutes in end of the carbon number 1 to 4 alkyl, can list cyclopropyl methyl, cyclobutyl methyl, cyclopentyl methyl and cyclohexyl methyl etc. cycloalkyl cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl or other carbon number 3 to 8 cyclic alkyl group are displayed. alkoxy methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy and butoxy or other carbon number 1 to 4 alkoxy are displayed. alkyl amino it shows monoalkyl amino group which alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, the cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, the butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition one it has, can list for example methylamino, the ethylamino, propyl amino, cyclopropyl amino and cyclohexyl amino etc. dialkyl amino it shows

チル、イソブチル等の炭素数 1~5 の直鎖または分枝鎖状のアルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3~8 のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を 2 つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。ハロゲン化アルキルとは 1~3 個のハロゲンが置換した炭素数 1~5 のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アラールキルとはアリールが炭素数 1~5 のアルキルに置換したものであつて、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリールに置換基を有するたとえば 4-メチルベンジル等も含まれる。アルコキシアルキルとは炭素数 1~4 のアルキルに炭素数 1~4 のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等、炭素数 1~5 のアルキル基に水酸基が結合したものを示す。アリールとは置換基を有してもよいフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。置換基としては、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アシル、ヒドロキシ、アミノ、ニトロ等が挙げられる。ここで、アルキル、アルコキシは前記と同義であり、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示し、アシルとはアセチル、プロピオニル、ベンゾイル等を示す。ヘテロアリールとは 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数 1~4 のアルキルチオを示す。

[0027] R^2 および R^3 においてアルキルとは炭素数 1~10、好ましくは炭素数 1~5 の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであつて、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 2 級ブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を表し、エチル、プロピル、ブチルが好ましい。シクロアルキルアルキルとは炭素数 1~4 のアルキルの末端に炭素数 3~8 の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数 3~8 の環状アルキル基を示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは 2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒド

dialkyl amino group which two it has, identical or different alkyl group which chosen from alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and the cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition can list for example dimethylamino, diethyl amino, N-ethyl-N-methylamino and the N-cyclohexyl-N-methylamino etc. alkyl halide it shows carbon number 1 to 5 alkyl group which halogen of 1 to 3 substitutes, can list for example chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl and the trifluoromethyl etc. aralkyl being something which aryl substitutes in carbon number 1 to 5 alkyl, the for example benzyl, phenylethyl, phenyl propyl and phenyl butyl etc are shown. In addition also for example 4-methylbenzyl etc which possesses substituent in arylis included. alkoxy alkyl it shows those which carbon number 1 to 4 alkoxy substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list methoxymethyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl and 2-ethoxyethyl etc. hydroxyalkyl, those which such as hydroxymethyl hydroxy group connects to carbon number 1 to 5 alkyl group, hydroxyethyl and hydroxypropyl are shown. aryl phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl etc which are possible to possess substituent are shown. As substituent, you can list halogen, alkyl, alkoxy, acyl, the hydroxy, amino and nitro etc. Here, alkyl and alkoxy description above and are synonymous, the halogen fluorine, chlorine and bromine are shown, acyl theacetyl, propanoyl and benzoyl etc are shown. heteroaryl 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, the2-furyl, 3-furyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl and pyrazinyl etc are shown. halogen fluorine, chlorine and bromine are shown. alkyl thio methylthio, ethyl thio, propyl thio and isopropyl thio or other carbon number 1 to 4 alkyl thio are shown.

[0027] Alkyl being alkyl of carbon number 1 to 10 and preferably carbon number 1 to 5 straight chain or branched chain in R^2 and R^3 , the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, the secondary butyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, the heptyl, octyl, nonyl and decyl etc are displayed, the ethyl, propyl and butyl are desirable. cycloalkyl alkyl it shows those which carbon number 3 to 8 cyclic alkyl substitutes in end of the carbon number 1 to 4 alkyl, can list cyclopropyl methyl, cyclobutyl methyl, cyclopentyl methyl and cyclohexyl methyl etc. cycloalkyl cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cyclic alkyl group are shown. aryl phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl etc are shown. heteroaryl 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, the2-furyl, 3-furyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl and pyrazinyl etc are shown. hydroxyalkyl those which such as hydroxymethyl to carbon number 1 to 5 alkyl group, hydroxyethyl and hydroxypropyl

キシプロピル等炭素数 1～5 のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アラルキルとはアリアルが炭素数 1～5 のアルキルに置換したものであって、たとえばベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル等を示す。またアリアルに置換基を有する 4-メチルベンジル等も含まれる。ヘテロアリアルアルキルとはピリジルメチル、ピリジリエチル、フリルエチル、フリルメチル、チニルメチル、チニルエチル等を示す。シルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数 2～5 のアルカノイルを示す。アルコキシアルキルとは炭素数 1～4 のアルキルに炭素数 1～4 のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられ、2-メトキシメチルが好ましい。アルキルチオアルキルとは炭素数 1～4 のアルキルに炭素数 1～4 のアルキルチオが置換したものを示し、メチルチオメチル、2-メチルチオエチル等が挙げられる。アミノアルキルとは炭素数 1～4 のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数 1～5 の直鎖または分枝鎖状のアルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～8 のシクロアルキルを一つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数 1～5 のアルキルに結合したもので、たとえば 2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数 1～5 の直鎖または分枝鎖状のアルキルもしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数 3～8 のシクロアルキルから選ばれる同一または異なるアルキルを二つ持つジアルキルアミノ基が炭素数 1～5 のアルキル基に結合したもので、またはペリリジ、1-ピロリジニル等のように二つの置換基が結合して隣接する窒素原子と共に環員数 4～6 の環を形成したジアルキルアミノ基が炭素数 2～3 のアルキル基に結合したもので、たとえば 2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル、2-ペリリジニルエチル等を示す。カルボキシアルキルとはカルボキシメチル、2-カルボキシエチル、3-カルボキシプロピル等の炭素数 1～3 のアルキルにカルボキシ基が結合したものを表し、2-カルボキシエチルが好ましい。アルコキシカルニルアルキルとはそのアルキル部として炭素数 1～3 のアルキルを有するものであってメトキシカルニルメチル、2-メトキシカルニルメチル、3-メトキシカルニルプロピル、エトキシカルニルメチル、2-エトキシカルニルエチル、3-エトキシカルニルプロピル等を示す。

【0028】また R² および R³ が結合して隣接する窒素原子とともに形成する環は、1-アズリジン、ペリリジン、1-ピロリジニル、1-ペラジニル、4-メチル-1-ペラジニル、モルホリン等を表す。R² および R³ の組み合わせはプロピルとプロピル、ブチルとブチル、ブチルとエチル、シクロプロピルメチルとプロピルが好ましく、とりわけ

the hydroxy group connects are displayed. aralkyl being something which aryl substitutes in carbon number 1 to 5 alkyl, the for example benzyl, phenylethyl, phenyl propyl and phenyl butyl etc are shown. In addition also 4-methylbenzyl etc which possesses substituent in aryl is included. heteroaralkyl pyridyl methyl, pyridyl ethyl, furyl ethyl, furyl methyl, thienyl methyl and the thienyl ethyl etc are shown. acyl acetyl, propanoyl and butyryl or other carbon number 2 to 5 alkanoyl are shown. alkoxy alkyl it shows those which carbon number 1 to 4 alkoxy substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list methoxymethyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl and 2-ethoxyethyl etc, 2-methoxyethyl is undesirable. alkyl thioalkyl it shows those which carbon number 1 to 4 alkyl thio substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list methylthio methyl and 2-methylthio ethyl etc. amino alkyl it shows those which amino substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list 2-aminoethyl and 3-aminopropyl etc. alkyl amino alkyl those which monoalkyl amino group which alkyl or cyclopropyl, the cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl of methyl, ethyl, propyl, the isopropyl, butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition one it has connects to the carbon number 1 to 5 alkyl. for example 2-methylamino ethyl, 3-methylamino propyl and 3-ethylamino propyl etc are shown. dialkyl amino alkyl those which dialkyl amino group which two it has identical or different alkyl which is chosen from alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and the cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl of methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition connects to carbon number 1 to 5 alkyl group. Or piperidino and 1-pyrrolidinyl or other way 2 substituent connecting, with nitrogen atom which is adjacent those which dialkyl amino group which formed ring of the number of ring members 4 to 6 connects to carbon number 2 to 3 alkyl group. for example 2-di methylamino ethyl, 2-(N-ethyl-N-methylamino) ethyl and 2-piperidino ethyl etc are shown. carboxyalkyl those which carboxyl connects to carboxymethyl, 2-carboxy ethyl and the 3-carboxy propyl or other carbon number 1 to 3 alkyl are displayed, 2-carboxy ethyl is desirable. Being something which possesses carbon number 1 to 3 alkyl, alkoxy carbonyl alkyl as alkyl part it shows methoxycarbonyl methyl, 2-methoxycarbonyl methyl, 3-methoxycarbonyl propyl, ethoxy carbonyl methyl, 2-ethoxy carbonyl ethyl and the 3-ethoxy carbonyl propyl etc.

[0028] In addition R² and R³ connecting, with nitrogen atom which is adjacent therewith which is formed, 1-aziridine, piperidino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperazinyl, the 4-methyl-1-piperazinyl and morpholino etc are displayed. Combination of R² and R³ propyl and propyl, butyl and the butyl, butyl and ethyl, cyclopropyl methyl and propyl is

ブチルとエチルまたはシクロプロピルメチルとプロピルの組み合わせが特に好ましい。R⁸, R¹⁰においてアルキルとは炭素数1~10、好ましくは炭素数1~5の直鎖状または分枝鎖状のアルキルであって、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2級ブチル、第3級ブチル、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル等を表す。シクロアルキルアルキルとは炭素数1~4のアルキルの末端に炭素数3~8の環状アルキルが置換したものを示し、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を示す。

[0029] Arにおいてアリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等指し、フェニルが好ましい。ヘテロアリールとは、2-エリジリ、3-エリジリ、4-エリジリ、2-エチニル、3-エチニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。Ar上の置換基においてハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキルを示し、メチル、イソプロピルが好ましい。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1~4のアルコキシを示す。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルなどが挙げられる。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等炭素数1~5のアルキル基に水酸基が結合したものを示す。アシルとはアセチル、プロピニル、ブチル等の炭素数2~5のアルカニルを示す。アルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基を示し、たとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ等が挙げられる。ジアルキルアミノとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基を示し、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-エチル-N-メチルアミノ、N-シクロヘキシル-N-メチルアミノなどが挙げられる。アルコキシアルキルとは炭素数1~4のアルキルに炭素数1~4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシ

desirable, especially butyl and ethyl or cyclopropyl methyl and propyl combination especially is desirable. alkyl being alkyl of carbon number 1 to 10 and preferably carbon number 1 to 5 straight chain or branched chain in R⁸, R¹⁰, the methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, the secondary butyl, tertiary butyl, 1-pentyl, 2-pentyl, 3-pentyl, neopentyl, the hexyl, heptyl, octyl, nonyl and decyl etc are displayed. cycloalkyl alkyl it shows those which carbon number 3 to 8 cyclic alkyl substitutes in end of the carbon number 1 to 4 alkyl, can list cyclopropyl methyl, cyclobutyl methyl, cyclopentyl methyl and cyclohexyl methyl etc. cycloalkyl cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cyclic alkyl group are shown.

[0029] Aryl it points to phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl etc in the Ar, phenyl is desirable. heteroaryl, 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, the 2-furyl, 3-furyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl and pyrazinyl etc are shown. halogen fluorine, chlorine and bromine are shown in substituent on the Ar. alkyl like methyl, ethyl, propyl and isopropyl carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition alkyl is shown, methyl and isopropyl are desirable. alkoxy methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy or other carbon number 1 to 4 alkoxy are shown. alkyl halide it shows carbon number 1 to 5 alkyl group which halogen of 1 to 3 substitutes, can list for example chloromethyl, dichloro methyl, trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl and the trifluoromethyl etc. alkyl thio methylthio, ethyl thio, propyl thio and isopropyl thio or other carbon number 1 to 4 alkyl thio are shown. hydroxyalkyl those which such as hydroxymethyl to carbon number 1 to 5 alkyl group, hydroxyethyl and hydroxypropyl the hydroxy group connects are shown. acyl acetyl, propanoyl and butyryl or other carbon number 2 to 5 alkanoyl are shown. alkyl amino it shows monoalkyl amino group which straight or branched chain condition alkyl group or the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group to methyl, ethyl, the propyl, isopropyl, butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 one it has, can list the for example methylamino, ethylamino, propyl amino, cyclopropyl amino and cyclohexyl amino etc. dialkyl amino it shows dialkyl amino group which two it has, identical or different alkyl group which is chosen from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, the isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and the cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group can list for example dimethylamino, diethyl amino, N-ethyl-N-methylamino and N-cyclohexyl-N-methylamino etc. alkoxy alkyl it shows those which carbon number 1 to 4 alkoxy substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list methoxymethyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl

メチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アミノアルキルとは炭素数1~4のアルキルにアミノが置換したものを示し、2-アミノエチル、3-アミノプロピル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5までの直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したもので、たとえば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8のシクロアルキル基から選ばれた同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1~5のアルキル基に結合したもので、たとえば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

[0030] これらの置換基とアリール、ヘテロアリールを組み合わせたArとしては、2,4,6-トリメチルフェニル、2-メチル-4-イソプロピルフェニル、2,6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2,6-ジメチル-4-ジメチルアミノフェニル、2,6-ジメチル-4-クロロフェニル、5-アセチルチオフェン-2-イル、5-イソプロピルチオフェン-2-イル、2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル、2,4,6-トリメチルピリジン-5-イルが好ましく、特に2,4,6-トリメチルピリジン、2,6-ジメチル-4-イソプロピルフェニル、2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル、2,4,6-トリメチルピリジン-5-イルが好ましい。

[0031] R⁴、R^{4'}、R⁵、R⁶およびR⁷において、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素を示す。アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピルのように炭素数1~5の直鎖または分枝鎖状アルキル基を示す。シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等の炭素数3~8の環状アルキル基を表す。アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ等の炭素数1~4のアルコキシを示す。アシルとはアセチル、プロピオニル、ブチリル等の炭素数2~5のアルカノイルを示す。アリールとはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等を示す。ヘテロアリールとは2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-チエニル、3-チエニル、2-フリル、3-フリル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、ピラジニル等を示す。アルキルチオとはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ等の炭素数1~4のアルキルチオを示す。ハロゲン化アルキルとは1~3個のハロゲンが置換した炭素数1~5のアルキル基を示し、たとえばクロロメチル、シクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオ

and 2-ethoxyethyl etc. amino alkyl it shows those which amino substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, can list 2-aminoethyl and 3-aminopropyl etc. alkyl amino alkyl those which monoalkyl amino group which straight or branched chain condition alkyl group or the cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group to methyl, ethyl, the propyl, isopropyl, butyl and isobutyl or other carbon number 1 to 5 one it has connects to the carbon number 1 to 5 alkyl group. for example 2-methylamino ethyl, 3-methylamino propyl and 3-ethylamino propyl etc are shown. dialkyl amino alkyl those which dialkyl amino group which two it has identical or different alkyl group which is chosen from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl (the isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and the cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group connects to carbon number 1 to 5 alkyl group. for example 2-di methylamino ethyl and 2-(N-ethyl-N-methylamino) ethyl etc are shown.

[0030] 2,4,6-trimethyl phenyl and 2-methyl-4-isopropyl phenyl, 2,6-di methyl-4-isopropyl phenyl, 2,6-di methyl-4-di methylamino phenyl, 2,6-di methyl-4-chloro phenyl, 5-acetyl thiophene-2-yl, 5-isopropyl thiophene-2-yl, 2,4,6-trimethyl pyridine-3-yl and the 2,4,6-trimethyl pyrimidine-5-yl are desirable as these substituent and Ar which combines thearyl and heteroaryl, especially 2,4,6-trimethyl phenyl, 2,6-di methyl-4-isopropyl phenyl, the 2,4,6-trimethyl pyridine-3-yl and 2,4,6-trimethyl pyrimidine-5-yl are desirable.

[0031] In R⁴, R^{4'}, R⁵ and R⁶ and R⁷, halogen fluorine, the chlorine and bromine are shown. alkyl like methyl, ethyl, propyl and isopropyl straight or branched chain condition alkyl of carbon chain 1 to 5 is shown. cycloalkyl cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cyclic alkyl group are displayed. alkoxy methoxy, ethoxy, propoxy and isopropoxy or other carbon number 1 to 4 alkoxy are shown. acyl acetyl, propanoyl and butyryl or other carbon number 2 to 5 alkanoyl are shown. aryl phenyl, 1-naphthyl and 2-naphthyl etc are shown. heteroaryl 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-thienyl, 3-thienyl, the 2-furyl, 3-furyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl and pyrazinyl etc are shown. alkyl thio methylthio, ethyl thio, propyl thio and isopropyl thio or other carbon number 1 to 4 alkyl thio are shown. alkyl halide it shows carbon number 1 to 5 alkyl group which halogen of 1 to 3 substitutes, can list for example chloromethyl, dichloromethyl, trichloromethyl, fluoromethyl, difluoromethyl and the trifluoromethyl etc. hydroxyalkyl

ロメチルなどが挙げられる。ヒドロキシアルキルとはヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル等炭素数1～5のアルキル基に水酸基が結合したものを表す。アルコキシアルキルとは炭素数1～4のアルキル基に炭素数1～4のアルコキシが置換したものを示し、メトキシメチル、2-メトキシエチル、エトキシメチル、2-エトキシエチル等が挙げられる。アルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基を1つ持つモノアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したものと例えば2-メチルアミノエチル、3-メチルアミノプロピル、3-エチルアミノプロピル等を示す。ジアルキルアミノアルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル等の炭素数1～5の直鎖または分枝鎖状アルキル基もしくはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3～8のシクロアルキル基から選ばれる同一または異なるアルキル基を2つ持つジアルキルアミノ基が炭素数1～5のアルキル基に結合したものと、例えば2-ジメチルアミノエチル、2-(N-エチル-N-メチルアミノ)エチル等を示す。

【0032】本発明において医薬上許容する塩とは塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸などの無機酸との塩、酢酸、マレイン酸、クエン酸、酒石酸、フマル酸などの有機酸との塩があげられる。さらに、水和物(1水和物、2水和物、1/2水和物、3水和物など)も含まれる。またCRF受容体アンタゴニストが不斉原子を含む場合には、ラセミ混合物または光学活性体として用いることができ、さらに少なくとも2個の不斉原子を有する場合には個々のジアステオマーまたはそれらの混合物をも包含する。また本発明は立体異性体をも包含する。本発明の糖尿病治療薬はインスリン依存型、インスリン非依存型のいずれの糖尿病の治療にも用いることができる。医薬として用いる場合はCRF受容体アンタゴニストまたは一般式(1)の化合物を製剤上許容する担体(賦形剤、結合剤、崩壊剤、矯味剤、矯臭剤、乳化剤など)、希釈剤、溶解補助剤などと配合して得られる医薬組成物を通常の方法に従って製剤化して得られる錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、注射剤、点滴剤、デポ剤、坐剤などの形態で経口的または非経口的に投与することができる。経口投与のための錠剤を用いる場合、通常用いられる担体にはショ糖、乳糖、マニトール、マルチトール、デキストラン、コーンスターチ等があり、また通常ステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤やパラベン類、ソルビン類などの保存剤、アスコルビン酸、 α -トコフェロール、システインなどの抗酸化剤、崩壊剤、結合剤などが加えられる。錠剤はさらにエンテリックコーティングされて製造されることもできる。カプセルとして経口投与する場合、有効な希釈剤は乳糖や乾燥コーンスターチである。経口使用のための液剤は、シロップ剤、懸濁剤、溶液剤、乳化剤などがあげられ

those which such as hydroxymethyl to carbon number 1 to 5 alkyl group, 2-hydroxyethyl and 3-hydroxypropyl thehydroxy group connects are displayed. alkoxy alkyl it shows those which carbon number 1 to 4 alkoxy substitutes in carbon number 1 to 4 alkyl, canlist methoxymethyl, 2-methoxyethyl, ethoxymethyl and 2-ethoxyethyl etc. alkyl amino alkyl thing for example 2-methylamino ethyl which monoalkyl amino group which methyl, ethyl, the propyl, isopropyl, butyl, isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition alkyl group or thecyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group one it has connects to the carbon number 1 to 5 alkyl group, 3-methylamino propyl and 3-ethylamino propyl etc are shown. dialkyl amino alkyl those which dialkyl amino group which two it has identical or different alkyl group which is chosen from methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, the isobutyl or other carbon number 1 to 5 straight or branched chain condition alkyl group or cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl and the cyclohexyl or other carbon number 3 to 8 cycloalkyl group connects to carbon number 1 to 5 alkyl group. for example 2-di methylamino ethyl and 2-(N-ethyl-N-methylamino) ethyl etc are shown.

[0032] Regarding to this invention, acceptable salt on pharmaceutical salt of hydrochloric acid, the hydrobromic acid, sulfuric acid and nitric acid or other inorganic acid, it can increase salt of the acetic acid, maleic acid, citric acid, tartaric acid and fumaric acid or other organic acid. Furthermore, also hydrate (Such as monohydrate, dihydrate, 1/2 dihydrate and trihydrate) is included. In addition when CRF receptor antagonist includes asymmetric atom, be able to use, as the racemic mixture or optical isomer when furthermore it possesses asymmetric atom of that least two, also individual diastereomer or mixture of those is included. In addition this invention includes also configurational isomer. You can use diabetes therapeutic of this invention for treatment of each diabetes of insulin dependence type and insulin non-dependence type. When it uses, as pharmaceutical acceptable support on formulation (Such as excipient, binder, disintegrating agent, flavoring, corrective and emulsifier), combining the compound of CRF receptor antagonist or General Formula (I) with diluent and solubilizer, etc following pharmaceutical composition which is acquired to conventional method, formulating doing the tablets, capsules, granule, powder, syrup, suspension, the solution agent, injectable, drip and depot agent which are acquired, it can prescribe to oral or parenteral with suppository or other form. When tablets is used because of oral dosage, there is a sucrose, a lactose, a manitol, a maltitol, a dextran and a corn starch etc in support which the usually, is used, lubricant and paraben and Sovietrubry or other preservative in addition usually like

、それらは当該分野で普通用いられる不活性希釈剤、たとえば水を含んでいてもよい。またこれらは甘味付与剤、およびまたは風味剤を加えてもよい。

magnesium stearate, it can add ascorbic acid, the α -tocopherol, cysteine or other antioxidant, disintegrating agent and binder etc. tablets can also be produced furthermore (7) jp9 Lycium chinese Mill.-tir g being done. When oral dosage it does as capsule, effective diluent is lactose and the dried corn starch. As for liquid for oral use, you can list syrup, suspension, the solution agent and emulsifier, etc as for those with this said field you are possible to include inert diluent and for example water which general/universal popular use you can be. In addition these including sweetening agent and/or flavor agent are good.

【0033】皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、腹腔内注射あるいは点滴法などの非経口投与の場合は通常、活性成分溶液のpHを適宜に調節し、緩衝させたのち滅菌して調製する。使用することのできるベヒクルあるいは溶剤として許されるものとしては、蒸留水、リンゲル液、等張食塩水などがあげられる。静注用には溶質の合計濃度を調節し、その溶液が等張的であるようにする。坐剤は、薬物と適当な非刺激性の補形剤、たとえば、ココアバターやポリエチレングリコール類といった常温では固体であるが、腸管の温度では液体で、直腸内で融解し、薬物を放出するものなどと混合して製造することができる。本明細記載の化合物、その光学異性体またはその医薬上許容する塩は、低毒性で安全に使用することができ、その1日の投与量は異なるが、たとえば経口的には約0.01~300mg/人/日、好ましくは約0.1~100mg/人/日投与され、また非経口的には皮下、静脈内、筋肉内または直腸内に約0.1~50mg/人/日、好ましくは0.01~10mg/人/日投与される。しかし、時には上記の投与量を逸脱することが必要であり、投与量は年齢、体重、投与時間、投与方法、薬物の組み合わせ、患者の病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。ある場合には上述の最少量よりも少ない量で十分な治療効果を得ることができる一方、他の場合に上述の最大量を逸脱しなければならぬ場合もある。また投与は1日の間に数回に分けて行うこともできる。本発明の治療薬の有効成分として使用することができる前記一般式(1)で表される化合物としては、たとえば次のものが挙げられる。

[0033] Subcutaneous injection, intravenous injection, intramuscular injection, in case of intraperitoneal injection or drop method other parenteral administration usually, you adjust pH of active ingredient solution suitably, after buffer, the sterilization doing, you manufacture. You can list distilled water, Ringer's solution and isotonic saline etc as vehicle or the solvent which can use as is permitted. You adjust total concentration of solute in intravenous injection use, solution that try it is isotonic, suppository, drug and suitable nonstimulus characteristic assistant shapeagent, with ambient temperature such as for example cocoa butter and polyethylene glycol it is a solid, but with temperature of bowel with liquid, it melts with the intrarectal, mixing with those etc which discharge drug, it can produce. As for compound, optical isomer or acceptable salt on pharmaceutical which bookparticularly are stated, it can use safely with low toxicity, doseof 1 day differs, but approximately 0.01 to 300 mg/person/day, preferably approximately 0.1 to 100 mg/person/day it is prescribed by for example oral, in addition approximately 0.1 to 50 mg/person/day, the preferably 0.01 to 10 mg/person/day is prescribed to subcutaneous, intravenous, percutaneous administration or the intrarectal to parenteral. But, above-mentioned dose it is necessary time, to deviate, the dose is decided those or considering other factor age and body weight, dosage time, according to extent of disease condition of combination and patient of administration method and drug. In case of a certain although sufficient remedial effect can be acquired at little quantity in comparison with above-mentioned smallest amount the above-mentioned maximum amount must be exceeded in other case, when, it is. In addition, dosage can also do dividing into several times between the 1 day. You can list for example following ones as active ingredient of therapeutic of the this invention as compound which is displayed with aforementioned General Formula (1) which you can use.

【0034】化合物1

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キノザリン、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (3H, t),

[0034] Compound 1

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): $\delta = 1.00$ (3H, t), 1.37 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.79 (2

1. 3.7 (3H, t), 1.40 (2H, m), 1.79 (2H, m), 1.92 (6H, s), 2.36 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.62 (2H, t), 3.72 (2H, dd), 6.96 (2H, s), 7.37 (1H, d), 7.82 (1H, d)

化合物 2 |

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン・1塩酸塩・1水和物、融点 135-138 °C

化合物 3 |

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-エチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物 4 |

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 58-61 °C

化合物 5 |

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2,5-ジメチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 97-100 °C

【0035】化合物 6

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 70-72 °C |

化合物 7 |

6-クロロ-2-メチル-4-ピペリジノ-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 138-142 °C

化合物 8 |

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-フェニルキナゾリン、融点 74-75 °C

化合物 9 |

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(2-メチルフェニル)キナゾリン、|

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 1.00 (3H, t), 1.35 (3H, t), 1.44 (2H, m), 1.78 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.48 (3H, s)

H,m), 1.92(6H,s), 2.36(3H,s), 2.45(3H,s), 3.62(2H,t), 3.72(2H,dd), 6.96(2H,s), 7.37(1H,d), 7.82(1H,d)

Compound 2

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline * primary salt acid salt * monohydrate, melting point 135-138 °C

Compound 3

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-ethyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline

Compound 4

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 58-61 °C

Compound 5

4-bis(2-methoxyethyl) amino-2,5-di methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 97-100 °C

[0035] Compound 6

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 70-72 °C

Compound 7

6-chloro-2-methyl-4-piperidino-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 138-142 °C

Compound 8

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-methyl-8-phenyl quinazoline, melting point 74-75 °C

Compound 9

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-methyl-8-(2-methylphenyl) quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 1.00(3H,t), 1.35(3H,t), 1.44(2H,m), 1.78(2H,m), 2.21(3H,s), 2.48(3H,s), 3.63(2H,t), 3.72(2H,dd), 7.29(4H,m), 7.48(1H,s), 7.83(1H,s)

3. 63 (2H, t), 3. 72 (2H, dd), 7. 29 (4H, m), 7. 48 (1H, s), 7. 83 (1H, s)

化合物 10

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-2-メチル-8- (2, 4-ジメチルフェニル) キナゾリン,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1. 00 (3H, t), 1. 39 (3H, t), 1. 43 (2H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 05 (3H, s), 2. 39 (3H, s), 2. 49 (3H, s), 3. 62 (2H, t), 3. 71 (2H, dd), 7. 09 (3H, m), 7. 47 (1H, d), 7. 83 (1H, d)

[0036] 化合物 11

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-2-メチル-8- (4-クロロ-2-メチルフェニル) キナゾリン,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0. 98 (3H, t), 1. 34 (3H, t), 1. 42 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 04 (3H, s), 2. 45 (3H, s), 3. 60 (2H, t), 3. 69 (2H, dd), 7. 14 (1H, d), 7. 23 (2H, m), 7. 42 (1H, s), 7. 82 (1H, s)

化合物 12

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-2-メチル-8- (2, 6-ジメチルフェニル) キナゾリン,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1. 01 (3H, t, J = 7. 3 Hz), 1. 38 (3H, t, J = 6. 8 Hz), 1. 44 (2H, m), 1. 87 (2H, m), 2. 05 (6H, s), 2. 44 (3H, s), 3. 63 (2H, t, J = 7. 8 Hz), 3. 71 (2H, m), 7. 13 (2H, d), 7. 22 (1H, m), 7. 38 (1H, d), 7. 84 (1H, d)

化合物 13

4- (N-ベンジル-N-プロピルアミノ) -6-クロロ-2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン, 融点 129-130°C

化合物 14

4-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-6-クロロ-2-メチル-8- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン,

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1. 89 (6H, s),

Compound 10

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-2-methyl-8- (2,4-di methylphenyl) quinazoline,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 1.00(3H,t), 1.39(3H,t), 1.43(2H,m), 1.78(2H,m), 2.05(3H,s), 2.39(3H,s), 2.49(3H,s), 3.62(2H,t), 3.71(2H,dd), 7.09(3H,m), 7.47(1H,d), 7.83(1H,d)

[0036] Compound 11

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-2-methyl-8- (4-chloro-2-methylphenyl) quinazoline,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 0.98(3H,t), 1.34(3H,t), 1.42(2H,m), 1.77(2H,m), 2.04(3H,s), 2.45(3H,s), 3.60(2H,t), 3.69(2H,dd), 7.14(1H,d), 7.23(2H,m), 7.42(1H,s), 7.82(1H,s)

Compound 12

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-2-methyl-8- (2,6-di methylphenyl) quinazoline,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 1.01(3H,t, J = 7.3 Hz), 1.38(3H,t, J = 6.8 Hz), 1.44(2H,m), 1.87(2H,m), 2.05(6H,s), 2.44(3H,s), 3.63(2H,t, J = 7.8 Hz), 3.71(2H,m), 7.13(2H,d), 7.22(1H,m), 7.38(1H,d), 7.84(1H,d)

Compound 13

4- (N-benzyl-N-propyl amino) -6-chloro-2-methyl-8- (2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 129-130°C

Compound 14

4-bis (2-methoxyethyl) amino-6-chloro-2-methyl-8- (2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ = 1.89(6H,s), 2.34(3H,s), 2.43(3H,s), 3.40(6

2. 34 (3H, s), 2. 43 (3H, s), 3. 40 (6H, s), 3. 76 (4H, t, J=5.4 Hz), 3. 91 (4H, t, J=5.4 Hz), 6. 94 (2H, s), 7. 37 (1H, s), 8. 24 (1H, d, J=2.4 Hz)

化合物 15

6-クロロ-2-メチル-4-モルホリノ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 203-205 °C

[0037] 化合物 16

6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0. 29 (2H, m), 0. 61 (2H, m), 0. 99 (3H, t), 1. 26 (1H, m), 1. 84 (2H, m), 1. 92 (6H, s), 2. 36 (3H, s), 2. 46 (3H, s), 3. 55 (2H, d), 3. 70 (2H, t), 6. 96 (2H, s), 7. 38 (1H, s), 7. 99 (1H, s)

化合物 17

6-クロロ-4-エチルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 251-252 °C

化合物 18

6-クロロ-4-ジエチルアミノ-2-メチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点 137-138 °C

化合物 19

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2-クロロフェニル)-2-メチルキナゾリン、融点 87-88 °C

化合物 20

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-メチル-8-(4-メトキシフェニル)キナゾリン、

¹H-NMR (CDCl₃): δ=0. 99 (3H, t), 1. 35 (3H, t), 1. 42 (2H, m), 1. 77 (2H, m), 2. 56 (3H, s), 3. 61 (2H, t), 3. 68 (2H, dd), 3. 88 (3H, s), 7. 00 (2H, d), 7. 62 (1H, s), 7. 68 (2H, d), 7. 77 (1H, s)

[0038] 化合物 21

Hs), 3.76(4H,t,J=5.4 Hz), 3.91(4H,t,J=5.4 Hz), 6.94(2H,s), 7.37(1H,s), 8.24(1H,d,J=2.4 Hz)

Compound 15

6-chloro-2-methyl-4-morpholino-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 203-205 °C

[0037] Compound 16

6-chloro-4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ=0.29(2H,m), 0.61(2H,m), 0.99(3H,t), 1.26(1H,m), 1.84(2H,m), 1.92(6H,s), 2.36(3H,s), 2.46(3H,s), 3.55(2H,d), 3.70(2H,t), 6.96(2H,s), 7.38(1H,s), 7.99(1H,s)

Compound 17

6-chloro-4-ethylamino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 251-252 °C

Compound 18

6-chloro-4-diethylamino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 137-138 °C

Compound 19

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-8-(2-chlorophenyl)-2-methyl quinazoline, melting point 87-88 °C

Compound 20

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-methyl-8-(4-methoxyphenyl) quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ=0.99(3H,t), 1.35(3H,t), 1.42(2H,m), 1.77(2H,m), 2.56(3H,s), 3.61(2H,t), 3.68(2H,dd), 3.88(3H,s), 7.00(2H,d), 7.62(1H,s), 7.68(2H,d), 7.77(1H,s)

[0038] Compound 21

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-8-
(2, 4-ジメトキシフェニル) -2-メチルキノザリン、

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ=0. 94 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 28 (3H, t, J=6. 9 Hz), 1. 30-1. 41 (2H, m), 1. 76 (2H, t, J=7. 5, 7. 8 Hz), 2. 34 (3H, s), 3. 59 (2H, t, J=7. 8 Hz), 3. 65 (3H, s), 3. 68 (2H, q, J=6. 8 Hz), 3. 81 (3H, s), 6. 59 (1H, dd, J=6. 3, 1. 9 Hz), 6. 66 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 13 (1H, d, J=8. 3 Hz), 7. 54 (1H, d, J=2. 0 Hz), 7. 79 (1H, d, J=2. 0 Hz) |

化合物 22

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-8-
(4-イソプロピルフェニル) -2-メチルキノザリン、

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1. 00 (3H, t), 1. 35 (1H, m), 1. 78 (2H, m), 2. 56 (3H, s), 2. 99 (1H, m), 3. 61 (2H, t), 3. 70 (2H, dd), 7. 32 (2H, d), 7. 64 (1H, s), 7. 65 (2H, d), 7. 78 (1H, s)

化合物 23

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -6-クロロ-8-
(4-クロロフェニル) -2-メチルキノザリン、

¹H-NMR (CDCl₃) : δ=1. 00 (3H, t, J=7. 3 Hz), 1. 36 (3H, t, J=6. 8 Hz), 1. 41 (2H, q, J=7. 3 Hz), 1. 77 (2H, m), 2. 54 (3H, s), 3. 61 (2H, t, J=7. 9 Hz), 3. 70 (2H, dd, J=7. 3 Hz, J=14. 1 Hz), 7. 42 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 61 (1H, d, J=2. 5 Hz), 7. 65 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 81 (1H, d, J=2. 5 Hz)

化合物 24

4- (N-ブチル-N-エチルアミノ) -2, 5-ジメチル-
7- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) -チエノ [3, 4-d] ピリミジン、融点 105-107 °C

化合物 25

4-ビス (2-メトキシエチル) アミノ-2, 5-ジメチル-
7- (2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 4-d] ピリミジン、融点 90-91 °C

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-8-(2,4-di methoxyphenyl) -2-methyl quinazoline,

¹H-nmr (DMSO-d₆): δ=0.94(3H,t,J=7.3 Hz), 1.28(3H,t,J=6.9 Hz), 1.30-1.41(2H,m), 1.76(2H,t,J=7.5,7.8 Hz), 2.34(3H,s), 3.59(2H,t,J=7.8 Hz), 3.65(3H,s), 3.68(2H,q,J=6.8 Hz), 3.81(3H,s), 6.59(1H,dd,J=6.3,1.9 Hz), 6.66(1H,d,J=2.0 Hz), 7.13(1H,d,J=8.3 Hz), 7.54(1H,d,J=2.0 Hz), 7.79(1H,d,J=2.0 Hz)

Compound 22

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-8-(4-isopropyl phenyl) -2-methyl quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ=1.00(3H,t), 1.35(1H,m), 1.78(2H,m), 2.56(3H,s), 2.99(1H,m), 3.61(2H,t), 3.70(2H,dd), 7.32(2H,d), 7.64(1H,s), 7.65(2H,d), 7.78(1H,s)

Compound 23

4- (N-butyl-N-ethylamino) -6-chloro-8-(4-chloro phenyl) -2-methyl quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ=1.00(3H,t,J=7.3 Hz), 1.36(3H,t,J=6.8 Hz), 1.41(2H,q,J=7.3 Hz), 1.77(2H,m), 2.54(3H,s), 3.61(2H,t,J=7.9 Hz), 3.70(2H,dd,J=7.3 Hz, J=14.1 Hz), 7.42(2H,d,J=8.8 Hz), 7.61(1H,d,J=2.5 Hz), 7.65(2H,d,J=8.8 Hz), 7.81(1H,d,J=2.5 Hz)

Compound 24

4- (N-butyl-N-ethylamino) -2,5-di methyl -7-(2,4,6-trimethyl phenyl) -thieno (3,4-d) pyrimidine, melting point 105-107 °C

Compound 25

4-bis (2-methoxyethyl) amino-2,5-di methyl -7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno (3,4-d) pyrimidine, melting point 90-91 °C

【0039】化合物26

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点75-77°C

化合物27

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリン

化合物28

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリミジン-5-イル)キナゾリン

化合物29

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリン

化合物30

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルピリジン-3-イル)キナゾリン

【0040】化合物31

2-アミノ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物32

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物33

4-ジプロピルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物34

4-ジブチルアミノ-2-メチル-8-(2,4,6-トリメチルフェニル)キナゾリン

化合物35

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)

[0039] Compound 26

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 75-77°C

Compound 27

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl pyrimidine-5-yl) quinazoline

Compound 28

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl pyrimidine-5-yl) quinazoline

Compound 29

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl pyridine-3-yl) quinazoline

Compound 30

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl pyridine-3-yl) quinazoline

[0040] Compound 31

2-amino-4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline

Compound 32

4-bis(2-methoxyethyl) amino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline

Compound 33

4-di propyl amino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline

Compound 34

4-di butyl amino-2-methyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline

Compound 35

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno (3,4-d)

) チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン

【0041】化合物36

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン・3/2フマル酸塩、融点184—186℃(分解)

化合物37

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-チエノ〔3, 4-d〕ピリミジン

化合物38

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-8-(ピリジン-3-イル)キナゾリン・塩酸塩、融点178—180℃

化合物39

2-アミノ-4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点192—194℃

化合物40

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-6-クロロ-2-ヒドロキシメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、

¹H-NMR (CDCl₃): δ=1.00 (3H, t), 1.38 (5H, m), 1.81 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.32 (2H, s), 3.64 (2H, t), 3.74 (2H, dd), 6.91 (2H, s), 7.44 (1H, s), 7.85 (1H, s)

【0042】化合物41

6-クロロ-4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メトキシ-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)キナゾリン、融点93—96℃

化合物42

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール、融点90—92℃

化合物43

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド〔4

pyrimidine

【0041】Compound 36

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)thieno (3,4-d) pyrimidine * 3/2 fumarate, melting point 184-186 °C (Disassembly)

Compound 37

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-thieno (3,4-d) pyrimidine

Compound 38

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-8-(pyridine-3-yl) quinazoline * hydrochloride, melting point 178-180 °C

Compound 39

2-amino-4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 192-194 °C

Compound 40

4-(N-butyl-N-ethylamino)-6-chloro-2-hydroxymethyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

¹H-nmr (CDCl₃): δ=1.00(3H,t), 1.38(5H,m), 1.81(2H,m), 1.87(2H,m), 2.32(2H,s), 3.64(2H,t), 3.74(2H,dd), 6.91(2H,s), 7.44(1H,s), 7.85(1H,s)

【0042】Compound 41

6-chloro-4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methoxy-8-(2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline, melting point 93-96 °C

Compound 42

4-(N-butyl-N-ethylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-py9≡D(4,5-b) indole, melting point 90-92 °C

Compound 43

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-py9≡D(4,5-b) indole,

5-b) インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H)

化合物 44

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、融点 100-101°C

化合物 45

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.83 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.37 (s, 6H), 3.74 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 4.08 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.94 (m, 1H)

[0043] 化合物 46

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5,6,7,8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、融点 112-113°C

化合物 47

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-9-(2,4,6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール、

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.20 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.89 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.90 (m, 1H)

化合物 48

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.32 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.39 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.77 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 3.85 (q, 2H, J = 7.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.84 (m, 1H)

Compound 44

4-bis(2-methoxyethyl)amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole, melting point 100-101°C

Compound 45

4-bis(2-methoxyethyl)amino-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 1.83 (s, 6H), 2.37 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.37 (s, 6H), 3.74 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 4.08 (t, 4H, J = 6.4 Hz), 6.90 (m, 1H), 7.08 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.94 (m, 1H)

[0043] Compound 46

4-(N-cyclopropylmethyl-N-propylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole, melting point 112-113°C

Compound 47

4-(N-cyclopropylmethyl-N-propylamino)-2-methyl-9-(2,4,6-trimethylphenyl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole,

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 0.20 (m, 2H), 0.55 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.12 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.84 (s, 6H), 2.38 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 3.68 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.86 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.89 (m, 1H), 7.05 (s, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.90 (m, 1H)

Compound 48

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ-2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

化合物 49

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

化合物 50

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

[0044] 化合物 51

4-ビス(2-メトキシエチル)アミノ-2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

化合物 52

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

化合物 53

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2-メチル-9 - (4-ブロモ-2, 6-ジメチルフェニル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

化合物 54

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 6-クロロ-2-メトキシ-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

化合物 55

4 - (N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ) - 2-メトキシ-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

[0045] 化合物 56

4 - (N-ブチル-N-エチルアミノ) - 2-メトキシ-8 - (2, 4, 6-トリメチルフェニル) キナゾリン、

化合物 57

4 - (N-butyl-N-ethylamino) - 5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

Compound 49

4 - (N-butyl-N-ethylamino) - 2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

Compound 50

4-bis(2-methoxyethyl) amino-5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

[0044] Compound 51

4-bis(2-methoxyethyl) amino-2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

Compound 52

4 - (N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino) - 5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

Compound 53

4 - (N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino) - 2-methyl-9 - (4-bromo-2,6-di methylphenyl) - 9H π jp9 π F(4,5-b) indole

Compound 54

4 - (N-butyl-N-ethylamino) - 6-chloro-2-methoxy-8 - (2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

Compound 55

4 - (N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino) - 2-methoxy-8 - (2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

[0045] Compound 56

4 - (N-butyl-N-ethylamino) - 2-methoxy-8 - (2,4,6-trimethyl phenyl) quinazoline,

Compound 57

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 5-ジメチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ [2, 3-d] ピリミジン・塩酸塩、融点 169-170 °C

化合物 58

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-2-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) チエノ [3, 2-d] ピリミジン (WO 97/29110)

化合物 59

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-3, 6-ジメチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル) ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン (WO 95/34563)

化合物 60

4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5-メチル-7-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5H-ピロロ [3, 2-d] ピリミジン (WO 96/35689)

[0046] 化合物 61

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2, 6-ジメチル-8-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-5, 8-ジヒドロ-6H-ピリド [2, 3-b] ピリミジン-7-オン (WO 98/08846)

化合物 62

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3, 4-ジヒドロ-1H-ピリド [2, 3-b] ピラジン-2-オン (WO 98/08846)

化合物 63

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン-4-オン (WO 98/08846)

化合物 64

8-(1-エチルプロポキシ)-6-メチル-4-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-ピリド [2, 3-b] ピラジン (WO 98/08846)

化合物 65

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4,

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-dimethyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrolo [2, 3-d] pyrimidine * hydrochloride and melting point 169-170 °C

Compound 58

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-2-methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl) thieno [3, 2-d] pyrimidine (WO 97/29110)

Compound 59

4-(N-butyl-N-ethylamino)-3,6-dimethyl-1-(2,4,6-trimethyl phenyl) pyrazolo [3,4-b] pyridine (WO 95/34563)

Compound 60

4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5-methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-5H-pyrrolo [3,2-d] pyrimidine (WO 96/35689)

[0046] Compound 61

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,6-dimethyl-8-(2,4,6-trimethyl phenyl)-5,8-dihydro-6H-pyrido [2,3-b] pyrimidine-7-on (WO 98/08846)

Compound 62

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl phenyl)-3,4-di hydro-1H-pyrido [2,3-b] pyrazine-2-on (WO 98/08846)

Compound 63

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1,4-dihydro-2H-pyrido [2,3-d][1,3] oxazine-4-on (WO 98/08846)

Compound 64

8-(1-ethyl propoxy)-6-methyl-4-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-pyrido [2,3-b] pyrazine (WO 98/08846)

Compound 65

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl phe

6-トリメチルフェニル) -1, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [2, 3-d] [1, 3] オキサジン (WO 98/08846) |

[0047] 化合物 66

8-(1-エチルプロポキシ)-2, 6-ジメチル-4-(2, 6-トリメチルフェニル)-4H-ピリド [2, 3-b] ピラジン-3-オン (WO 98/08846) |

化合物 67

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒド [1, 8] ナフチリジン (WO 98/08846)

化合物 68

5-(1-エチルプロポキシ)-7-メチル-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2, 4-ジオン (WO 98/08846)

化合物 69

7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-ピラゾ [1, 5-a] ピリミジン (WO 98/08847)

化合物 70

7-(1-エチルプロポキシ)-5-メチル-3-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-3H-[1, 2, 3] トリアゾ [4, 5-b] ピリジン (WO 98/08847)

[0048] また、上記一般式 (I) で表される CRF アンタゴニストは、たとえば国際特許出願公開 WO 95/34563、WO 94/13643、WO 94/13677、WO 94/13676、WO 97/29110、WO 96/35689、WO 98/8846、WO 98/8847 などの各公報および PCT 国際特許出願第 PCT/JP 97/04782 号明細書に記載の方法によって調製される。また、本発明の糖尿病治療薬に使用できる CRF 受容体アンタゴニストには、WO 95/10506 号に記載のアニリノピリミジン化合物、WO 94/13661 号、WO 94/13644 号に記載のピラゾール化合物、EP 659747、EP 611766 号に記載の 2-アミノテアゾール誘導体、WO 97/29109 号に記載のピラゾロピリミジン誘導体、WO 98/5661 号に記載のピリドまたはピリミジン含有 6, 6-または 6, 7-バイサイクリック誘導体、EP 0812831 号記載のベンズイミダゾール誘導体、WO 97/35846 号記載のアリロキシまたはアリルチオ結合ピリジンおよびピリミジン誘導体、WO 98/08821 号記載のベンゾピリジンカルボン酸誘導体、WO 97/45421 号記載のオキソカルマリンまたはバルビツール酸誘導体、WO 97/35580 号記載のアリロキシまたはアリルチオ置換ピリミ

nyl)-1, 4-dihydro-2H-pyrido [2, 3-d][1,3] oxazine (WO 98/08846)

[0047] Compound 66

8-(1-ethyl propoxy)-2,6-dimethyl-4(2,4,6-trimethyl phenyl)-4H-pyrido [2, 3-b] pyrazine-3-on (WO 98/08846)

Compound 67

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1,2,3,4-tetrahydro [1,8] naphthyridine (WO 98/08846)

Compound 68

5-(1-ethyl propoxy)-7-methyl-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1H-pyrido [2,3-d] pyrimidine-2,4-dion (WO 98/08846)

Compound 69

7-(1-ethyl propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl phenyl)-pyrazolo [1,5-a] pyrimidine (WO 98/08847)

Compound 70

7-(1-ethyl propoxy)-5-methyl-3-(2,4,6-trimethyl phenyl)-3H-[1,2,3] triazolo [4,5-b] pyridine (WO 98/08847)

[0048] In addition, CRF antagonist which is displayed with above e-mentioned General Formula (I) is manufactured by for example PCT Patent Publication WO 95/34563, WO 94/13643, WO 94/13677, WO 94/13676, the WO 97/29110, WO 96/35689, WO 98/8846, WO 98/8847 or other each disclosure and method which is stated in PCT International Patent Application No. PCT/JP97/04782 specification. In addition, Can be used for diabetes treatment drug of this invention in CRF receiver antagonist which, It stated in WO 95/10506 number anilino pyrimidine compound, WO 94/13661 number, It stated in WO 94/13644 number pyrazole compound, EP 659747, It stated in EP 611766 number 2-amino thiazole derivative, It stated in WO 97/29109 number pyrazolo pyrimidine derivative, Is stated in WO 98/5661 number pyrido or pyrimidine content 6, 6- or 6, 7-bi-cyclic derivative which, It stated in EP 0812831 number benzimidazole derivative, Are stated in WO 97/35846 number allyl oxy or allyl thio condensation pyridine and pyrimidine derivative which, It stated in WO 98/08821 number benzo pyrimidine carboxylic acid derivative, allyl oxy or allyl thio substitution pyrimidine derivative which is stated in oxo

ジン誘導体、WO95/33750号記載のアミノピリミジン誘導体、WO96/39400号記載のアミノ置換トリアジン誘導体またはピリミジンまたはトリアジンまたはトリアジン誘導体、WO98/11075号記載のピラジノンまたはトリアジン誘導体、WO97/14684号記載のアミノピリジンまたはトリアジン誘導体なども含まれる。

[0049]

【実施例】以下、本発明を実施例、実験例および製剤処方例により詳細に説明するが、本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

実施例 1：化合物 24 の合成方法

[0050] (1) 原料合成例 1

2, 5-ジメチル-3H-チエノ [3, 4-d] ピリミジン-4-オン 2. 5 g をトルエンに溶解し、ここにローソン試薬 3. 3 g を加え 1 時間加熱還流する。反応系を 0°C に冷却して生じた結晶を濾取し、トルエン次いでイソプロピルエーテルで洗浄して、2, 5-ジメチル-3H-チエノ [3, 4-d] ピリミジン-4-チオン 2. 4 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2. 42 (3H, s), 3. 08 (3H, s), 7. 17 (1H, s), 9. 80 (1H, br)

[0051] (2) 原料合成例 2

2, 5-ジメチル-3H-チエノ [3, 4-d] ピリミジン-4-チオン 2. 4 g をテトラヒドロフラン (20 ml) - 10% 水酸化カリウム (20 ml) に溶解し、ここにヨウ化メチル 1. 1 ml を加える。室温で 1 時間攪拌した後、反応系を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄する。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後溶媒を減圧留去し、2, 5-ジメチル-4-メチルチオチエノ [3, 4-d] ピリミジン 2. 2 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): δ = 2. 62 (3H, s), 2. 66 (3H, s), 3. 00 (3H, s), 7. 30 (1H, s)

[0052] (3) 原料合成例 3

2, 5-ジメチル-4-メチルチオチエノ [3, 4-d] ピリミジン 2. 2 g をキシレン 30 ml に溶解し、ここに N-ブチル-N-エチルアミン 15 ml と触媒量の酢酸を加え 2 3 時間加熱還流下攪拌する。反応系を室温まで冷却した後水に注ぎ、酢酸エチルで抽出する。有機層を飽和食塩水で洗浄

coumarin or the barbituric acid derivative and WO97/35580 number which are stated in WO97/45421 number, the amino substitution which is stated in anilino pyrimidine derivative and WO96/39400 number which are stated in WO95/33750 number - thiadiazole or also pyrazinone or thioria di non derivative, is stated in WO97/14684 number amino pyridine or triazine derivative etc which is stated in pyrimidine or triazine or triazole derivative and WO98/11075 number are included.

[0049]

[Working Example(s)] You explain in detail below, this invention with Working Example, Working Example and formulation example, but this invention is not something which is limited with these.

Working Example 1: Synthetic method of compound 24

[0050] (1) Starting material synthesis Example 1

It melts 2,5-di methyl -3H- thieno (3,4- d) pyrimidine -4- on 2.5g in toluene, 1 hour heating and refluxing it does here including Lawson reagent 3.3g. Cooling reaction system in 0 °C, it filtered crystal which it occurs, the toluene washed next with isopropyl ether, acquired 2,5-di methyl -3H- thieno (3,4- d) pyrimidine -4- thione 2.4g.

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 2.42(3H,s), 3.08(3H,s), 7.17(1H,s), 9.80(1H,br)

[0051] (2) Starting material synthesis Example 2

2,5-di methyl -3H- thieno (3,4- d) pyrimidine -4- thione 2.4g is melted in tetrahydrofuran (20 ml) - 10 % potassium hydroxide (20 ml), methyl iodide 1.1 ml is added here. With room temperature 1 hour after agitating, it dilutes reaction system with the ethyl acetate, washes with saturated saline. After drying organic layer with anhydrous magnesium sulfate, solvent vacuum distillation was done, the 2,5-di methyl -4- methylthio thieno (3,4- d) pyrimidine 2.2g was acquired.

¹H-nmr (CDCl₃): δ = 2.62(3H,s), 2.66(3H,s), 3.00(3H,s), 7.30(1H,s)

[0052] (3) Starting material synthesis example 3

It melts 2,5-di methyl -4- methylthio thieno (3,4- d) pyrimidine 2.2g in xylene 30 ml, under the 2 3 hours heating and refluxing it agitates here including N - butyl - N - ethylamine 15 ml and acetic acid of the catalyst amount. After cooling reaction system to room temperature, you pour to water,

後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチルチエノ [3,4-d] ピリミジン 1.5 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.88 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.17 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.25-1.31 (2H, m), 1.57 (2H, m), 2.50 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.53 (2H, t, J=3.8), 3.58 (2H, q, J=6.8 Hz), 7.26 (1H, s)

[0053] (4) 原料合成例 4

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチルチエノ [3,4-d] ピリミジン 1.5 g を酢酸 10 ml に溶解し、ここに塩化ヨウ素 0.34 ml の酢酸 3 ml 溶液を加え室温で 30 分間攪拌する。反応溶液を水に注ぎ、チオ硫酸ナトリウムを加えて反応を停止した後炭酸カリウムで中和する。引き続いてクロロホルムで抽出し、有機層は飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去して得られる残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-ヨードチエノ [3,4-d] ピリミジン 1.7 g を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ =0.86 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.18 (3H, t, J=7.3 Hz), 1.22-1.30 (2H, m), 1.58-1.62 (2H, m), 2.45 (3H, s), 2.81 (3H, s), 3.61 (2H, t, J=7.3 Hz), 3.64 (2H, q, J=7.3 Hz)

[0054] (5) 化合物 24 の合成例

4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-ヨードチエノ [3,4-d] ピリミジン 1.7 g、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム 500 mg、2,4,6-トリメチルフェニルボウレン酸 30 mg をトルエン (10 ml)-エタノール (10 ml)-2M 炭酸ナトリウム水溶液 (10 ml) に溶解し、加熱還流下 21 時間攪拌する。反応系を酢酸エチルで希釈し水で 2 回洗浄後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-チエノ [3,4-d] ピリミジン 440 mg を得た。本化合物はヘキサンから再結晶することによりさらに精製した。融点 105-107°C

[0055] 実施例 2 : 化合物 46 の合成方法

extract with ethyl acetate, organic layer with saturated saline after washing, is dried with anhydrous magnesium sulfate, vacuum distillation doing solvent, refining residue which is acquired with the silica gel column chromatography, it acquired 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl thieno (3,4-d) pyrimidine 1.5g.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ =0.88(3H,t,J=6.8 Hz), 1.17(3H,t,J=6.8 Hz), 1.25-1.31 (2H,m), 1.57(2H,m), 2.50(3H,s), 2.83(3H,s), 3.53(2H,t,J=3.8), 3.58(2H,q,J=6.8 Hz), 7.26(1H,s)

[0053] (4) Starting material synthesis example 4

It melts 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl thieno (3,4-d) pyrimidine 1.5g in acetic acid 10 ml, here 30 minit agitates with room temperature including acetic acid 3 ml solution of iodine monochloride 0.34 ml. You pour reaction solution to water, after stopping reaction, including the sodium thiosulfate you neutralize with potassium carbonate. Continuing, it extracts with chloroform, organic layer with saturated saline after washing, dries with anhydrous magnesium sulfate, vacuum distillation doing solvent, refining residue which is acquired with the silica gel column chromatography, it acquired 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-iodo thieno (3,4-d) pyrimidine 1.7g as the oil.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3): δ =0.86(3H,t,J=7.3 Hz), 1.18(3H,t,J=7.3 Hz), 1.22-1.30(2H,m), 1.58-1.62(2H,m), 2.45(3H,s), 2.81(3H,s), 3.61(2H,t,J=7.3 Hz), 3.64(2H,q,J=7.3 Hz)

[0054] (5) Synthesis example of compound 24

4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-iodo-thieno (3,4-d) pyrimidine 1.7g, it melts tetrakis triphenylphosphine palladium 500 mg and 2,4,6-trimethyl phenyl boric acid 930 mg in toluene (10 ml)-ethanol (10 ml)-2M sodium carbonate aqueous solution (10 ml), 21 hour under heating and refluxing agitates. reaction system is diluted with ethyl acetate and with water after twice washing, organic layer is dried with anhydrous sodium sulfate, solvent vacuum distillation was done, residue was refined with silica gel column chromatography, the 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-thieno (3,4-d) pyrimidine 440 mg was acquired. Furthermore it refined this compound by recrystallization doing from hexane. melting point 105-107°C

[0055] Working Example 2 : Synthetic method of compound 4

(1) 原料合成例 5

2-ヒドロキシシクロヘキサノール 1.1 g と 2, 4, 6-トリメチルアニリン 1.3 g の混合物のベンゼン 100 ml 溶液に、p-トルエンスルホン酸 0.1 g を加え、Dean-Stark 水分除去器を取り付けて 2 時間加熱還流した。理論量の水を除去した後、50°C に冷却し、マロニトリル 6.6 g を加え、さらに 5 時間加熱還流した。冷却後、溶媒を留去し、生じた結晶をろ過し、エタノールで洗浄して 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 1.7 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.73 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.97 (s, 6H), 2.33 (s, 3H), 2.50 (m, 2H), 3.71 (brs, 2H), 6.97 (s, 2H)

[0056] (2) 原料合成例 6

原料合成例 5 で得られた 2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 1.6 g のジクロロメタン 100 ml 溶液に氷冷下にて、ピリジン 10 ml と塩化アセチル 4.7 g を加えた。そのまま氷冷下で 5 時間攪拌した後、反応混合物を氷水に注ぎ、ジクロロメタン層を希塩酸、次いで飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 1.5 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.77 (m, 4H), 1.92 (s, 6H), 1.95 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.61 (m, 2H), 6.43 (brs, 1H), 6.94 (s, 2H)

[0057] (3) 原料合成例 7

原料合成例 6 で得られた 2-アセチルアミノ-4, 5, 6, 7-テトラハイドロ-1-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-1H-インドール-3-カルボニトリル 1.5 g を 85% 分酸 30 ml に懸濁し、130°C に加熱した油浴中で 30 分間加熱した。反応混合物を冷却後、氷水に注ぎ、クロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して、4, 5, 6, 7, 8-テトラハイドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-4 (3H)-オン 9.2 g を黄褐色固体として得た。

(1) Starting material synthesis Example 5

In benzene 100 ml solution of blend of 2-hydroxy cyclohexanone 1.14g and 2,4,6-trimethyl aniline 13.5g, installing the Dean-Stark moisture removal vessel including p-toluenesulfonic acid 0.1g, 2 hours heating and refluxing it did. After removing moisture of theoretical amount, it cooled in 50°C, furthermore 5 hours heating and refluxing it did including malononitrile 6.6g. After cooling, it removed solvent, it filtered crystal which it occurs, washed with ethanol and it acquired 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1H-indole-3-carbonitrile 1.7g as pale yellow crystal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.73(m,4H), 1.96(m,2H), 1.97(s,6H), 2.33(s,3H), 2.50(m,2H), 3.71(brs,2H), 6.97(s,2H)

[0056] (2) Starting material synthesis example 6

With under ice cooling, pyridine 10 ml and acetyl chloride 4.7 g were added to dichloromethane 100 ml solution of the 2-amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1H-indole-3-carbonitrile 1.6g which is acquired with starting material synthesis Example 5. That way, 5 hours after agitating, reaction mixture was poured to ice water with under ice cooling, dichloromethane layer dilute hydrochloric acid, was washed next with saturated saline. After drying with anhydrous sodium sulfate, concentrating, it acquired 2-acetyl amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1H-indole-3-carbonitrile 1.5g as yellow crystal.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.77(m,4H), 1.92(s,6H), 1.95(s,3H), 2.03(m,2H), 2.32(s,3H), 2.61(m,2H), 6.43(brs,1H), 6.94(s,2H)

[0057] (3) Starting material synthesis example 7

Suspension it did 2-acetyl amino-4,5,6,7-tetrahydro-1-(2,4,6-trimethyl phenyl)-1H-indole-3-carbonitrile 1.5g which is acquired with starting material synthesis example 6 in 85% phosphoric acid 30 ml, 30 min it heated in oil bath which is heated to 130°C. After cooling, you poured reaction mixture to ice water, extracted with the chloroform. You washed organic layer with saturated saline, after drying with anhydrous sodium sulfate, concentrating, you acquired 5,6,7,8-tetrahydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrimido [4,5-b] indole-4(3H)-one 9.22g as yellow-brown solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 12.14 (br s, 1H)

[0058] (4) 原料合成例 8

原料合成例 7 で得られた 5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-4 (3H)-オン 9.22 g とオキシ塩化リン 30 ml の混合物を 2 時間加熱還流した。冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドールを赤色結晶として得た。それをイソプロピルエーテルで洗浄することによって黄色結晶 8.56 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.84 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 7.01 (s, 2H)

[0059] (5) 化合物 46 の合成例

ジメチルスルホキシド 20 ml に 4-クロロ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール 2 g を溶解し、N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミン・塩酸塩 1.8 g およびトリエチルアミン 2 ml を加え、100 °C にて 8 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮して油状物を得た。それをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4-(N-シクロプロピルメチル-N-プロピルアミノ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-2-メチル-9-(2, 4, 6-トリメチルフェニル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール 1.48 g を淡黄色結晶として得た。融点 112-113 °C。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 0.20 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.10 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.49 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.68 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.96 (s, 2H)

[0060] 実施例 3 : 化合物 57 の合成方法

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 1.81 (m, 4H), 1.88 (s, 6H), 2.09 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 6.98 (s, 2H), 12.14 (brs, 1H)

[0058] (4) Starting material synthesis Example 8

5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrimidine [4,5-b] indole-4(3H)-on 9.22g and theblend of phosphorous oxychloride 30 ml which are acquired with starting material synthesis example 7 the2 hours heating and refluxing were done. After cooling, you poured reaction mixture to ice water, extracted with the chloroform. You washed organic layer with saturated saline, after drying with anhydrous sodium sulfate,concentrating, you acquired 4-chloro-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H pyrimidine [4,5-b] indole as red color crystal. yellow crystal 8.56g was acquired by washing that with isopropyl ether.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 1.84 (s, 6H), 1.86 (m, 4H), 2.25 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.99 (m, 2H), 7.01 (s, 2H)

[0059] (5) Synthesis example of compound 46

It melted 4-chloro-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H pyrimidine [4,5-b] indole 2g in dimethyl sulfoxide 20 ml, 8-hour it agitated with 100 °C including theN-cyclopropyl methyl-N-propyl amine* hydrochloride 1.8g and triethylamine 2 ml. You poured reaction mixture to ice water, extracted with ethyl acetate. You washed organic layer with saturated saline, after drying with anhydrous sodium sulfate,concentrating, you acquired oil. It refined that with silica gel column chromatography, it acquired 4-(N-cyclopropyl methyl-N-propyl amino)-5,6,7,8-tetra hydro-2-methyl-9-(2,4,6-trimethyl phenyl)-9H-pyrimidine [4,5-b] indole 1.48g as pale yellow crystal. melting point 112-113 °C.

$^1\text{H-nmr}$ (CDCl_3) δ = 0.20 (m, 2H), 0.53 (m, 2H), 0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.10 (m, 1H), 1.69 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.86 (s, 6H), 2.20 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.86 (m, 2H), 3.49 (d, 2H, J = 6.3 Hz), 3.68 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 6.96 (s, 2H)

[0060] Working Example 3: Synthetic method of compound 57

WO 94/13676号公報の実施例5に記載の方法に従って4-(N-ブチル-N-エチルアミノ)-2,5-ジメチル-7-(2,4,6-トリメチルフェニル)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン・塩酸塩、融点169-170°Cを合成した。

[0061] 実験例1: CRF 受容体親和性試験

[125I] (Tyr)⁰ r/h CRF (アマシャム株式会社) 結合力試験をCRF受容体高発現細胞を用い、シンチレーション・プロキシミティ・アッセイ (SPA) 法により行った。ヒトCRF1受容体高発現細胞より調製したミクロソーム分画をアッセイバッファー (50 mM Tris-HCl, 2 mM EGTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.1% ウシ血清アルブミン, pH 7.4) に懸濁して実験に用いた。次にミクロソーム懸濁液に濃度既知の試験化合物とヨウ化チロシン r/h CRF (最終濃度 0.25 nM) および Wheat germ Agglutinin SPAビーズ (アマシャム株式会社) を加え、室温で90分間インキュベートした。その後、室温に60分間静置し、プレートカウンター (1450 Micro Beta PLUS: ファルマシアバイオテク株式会社) にて放射能活性を測定した。本発明化合物のヒトCRF1受容体に対する結合力はヨウ化チロシン r/h CRF をその部位から置換する能力によって評価されるものであり、IC₅₀値 (nM) で表される。化合物24、46、57の試験例を表1に示す。

[0062] 表1

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物24	14
化合物46	42
化合物57	14

[0063] 実験例2: 細胞内cAMP産生を指標としたアンタゴニスト活性

実験はモレキュラー・ファーマコロジー (Molecular Pharmacology) 第45巻、878頁 (1994年) に記載の方法に準じて行った。マウスCRF1受容体高発現細胞をアッセイバッファー (250 mM シュロース、75 mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5 mM 塩化マグネシウム, 1.5 mM EDTA, 1 mM ジチオトレイトール, 0.2 mM 亜硫酸ナトリウム, 100 mM

Following to method which is stated in Working Example 5 of WO 94/13676 disclosure, the 4-(N-butyl-N-ethylamino)-2,5-di methyl-7-(2,4,6-trimethyl phenyl)-7H-pyrrolo [2,3-d] pyrimidine * hydrochloride, it synthesized melting point 169-170 °C.

[0061] Working Example 1: CRF receptor affinity test

[125I] (Tyr)⁰ r/h CRF (Amersham KK) bonding force test was done making use of CRF receptor high expressing cell, with scintillation * proximity * assay (SPA) method. From human CRF1 receptor high expressing cell suspension doing microsome fraction which is manufactured in assay buffer (50 mM Tris-HCl, 2 mM EGTA, 10 mM magnesium chloride, 0.1 % bovine blood serum albumin and pH 7.4), it used for experiment. Next 90 min incubate it made microsome suspension with room temperature including concentration known test compound and iodo conversion tyrosine r/h CRF (final concentration 0.25 nM) and Wheatgerm agglutinin SPA beads (Amersham KK). after that, 60 min standing it did in room temperature, measured radioactivity with plate counter (1450 Micro Beta Plus: Pharmacia biotech KK). bonding force for human CRF1 receptor of the compound of this invention is something which is appraised by capacity which substitutes iodo conversion tyrosine r/h CRF from the site, it is displayed with IC₅₀ value (nM). Test Example of compound 24 and 46, 57 is shown in Table 1.

[0062] Table 1

Test compound	IC ₅₀ (nM)
Compound 24	14
Compound 46	42
Compound 57	14

[0063] Working Example 2: Intracellular cAMP production was designated as indicator antagonist activity

It experimented according to method which is stated in molecular * pharmacology (Molecular pharmacology) Volume 45 and 878 page (1994). In assay buffer (250 mM sucrose, 75 mM Tris-HCl, pH 7.4, 12.5 mM magnesium chloride, 1.5 mM EDTA, 1 mM dithiothreitol, 0.2 mM sodium bisulfite and 100 mM IBMX (3-isobutyl-1-methyl xanthine)) suspension doing mouse CRF1 receptor high expressing cell, it used

1 BMX (3-イソブチル-1-メチルキサンチン) に懸濁して実験に用いた。次に細胞懸濁液に濃度既知の試験化合物を加え、37°Cで5分間プレインキュベーションした。引き続きr/h CRF (終濃度1 nM) を加え、37°Cで3分間インキュベーションした。その後100°Cに3分間加熱して反応を停止した。この懸濁液を遠心し、上清のcAMP濃度をサイクリックAMPキット「ヤマサ」(ヤマサ醤油株式会社)を用いて定量した。本発明化合物のマウスCRF1受容体に対するアンタゴニスト活性はr/h CRFによるcAMP産生を抑制する能力によって評価されるものであり、IC₅₀ (nM) で表される。化合物24、57の試験例を表2に示す。

[0064] 表2

試験化合物	IC ₅₀ (nM)
化合物24	13
化合物57	41

[0065] 以上の実験から、一般式(1)の化合物がヒト型のCRF受容体に対しアンタゴニスト活性をもつことが示された。またCRF受容体アンタゴニスト活性を有する化合物の糖尿病治療薬としての効果は、以下に示す実験から明らかである。

[0066] 実験例3: CRFアンタゴニストを遺伝的肥満性糖尿病モデルマウスに経口および腹腔内投与した際の血糖降下作用

経口投与用として5% Tween80 (3118-15, DIFCO)、腹腔内投与用として5% Tween80 (3118-15, DIFCO) を含む生理食塩液 (大塚生食注、株式会社大塚製薬工業) を媒体として用い、被験物質 (1および10 mg/ml) をC57BL/KsJ-db/db Jcl (雄、10週齢、日本クレア株式会社) に1日1回、2週間投与した。投与開始1週目までは経口投与を行い、それ以降2週目までは腹腔内投与を行った。血糖値の追跡を尾先端より採血した血液の血糖値を、投与開始から41日目まで測定することで行った。その結果、CRFアンタゴニストを投与した群には、消渴のみを投与した群と比較して有意に血糖値の低下がみられた。図1に化合物24を用いた実験の結果を、図2に化合物57を用いた実験の結果を示す。

forexperiment. Next 5 min plain queue/cue ション it made cell suspension with 37 °C including concentration known test compound. Continuously 3 min incubation it did with 37 °C including r/h CRF (final concentration 1 nM). after that 3 min heating in 100 °C, it stopped reaction. This suspension centrifugation was done, cAMP concentration of supernatant quantification was done making use of cyclic AMP kit ヤマサ (Yamasa Corporation KK). antagonist activity for mouse CRF1 receptor of the compound of this invention is something which is appraised by capacity which controls cAMP production with r/h CRF, it is displayed with IC₅₀ (nM). Test Example of compound 24 and 57 is shown in Table 2.

[0064] Table 2

Test compound	IC ₅₀ (nM)
Compound 24	13
Compound 57	41

[0065] From experiment above, compound of General Formula (I) having antagonist activity vis-a-vis CRF receptor of human type was shown. In addition effect as diabetes treatment drug of compound which possesses CRF receptor antagonist activity is clear from experiment which is shown below.

[0066] Working Example 3: CRF antagonist in genetic obesity characteristic diabetes model mouse oral and casewhere intraperitoneal administration it does blood glucose lowering action

As one for oral dosage it used physiological saline (Otsuka raw food note: KK Otsuka Pharmaceutical Factory Inc. (DB 69-412-9032) industry) which includes 5 % Tween80 (3118-15 and DIFCO) the 5 % Tween80 (3118-15 and DIFCO), as one for intraperitoneal administration 1 day one time and 2 weeks prescribed the substance being tested (1 and 10 mg/ml) to C57BL/KsJ-db/db Jcl (male, 10 weeks old and Clea Japan Inc. (DN 69-073-1062)) as medium. oral dosage was done to dosage start 1st week, intraperitoneal administration was done to the 2 week eye after that. It did pursuit of blood glucose level from tail end blood glucose level of blood which blood drawing is done, by measuring from start of dosage to the 41st day. As a result, you could see decrease of blood glucose level

数値は各群5匹の平均値で表した。薬物投与群と溶媒投与群との比較にはスチューデントのt検定を用いた。*: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

【0067】実験例4: CRFアンタゴニストを遺伝的肥満性糖尿病モデルマウスに経口投与した際の血糖値下作用

0.5% HPMC (メトロース、信越化学工業株式会社) または5% Tween 80 (208-03525、和光純薬工業株式会社) を媒体として用い、被験物質 (0.1、1および10 mg/ml) を C57BL/KsJ-db/dbJc1 (雄、10週齢、日本クレア株式会社) に1日1回、5週間、経口投与した。投与開始2週目までは0.5% HPMCを、それ以降5週目までは5% Tween 80を媒体とした。血糖値の追跡は尾先端より採血した血液の血糖値を、投与開始から9週目まで測定することにより行った。その結果、CRFアンタゴニストを投与した群には、溶媒のみを投与した群と比較して有意に血糖値の低下がみられた。図3に代表的な実験例として、化合物46を用いた実験の結果を示す。数値は各群4匹の平均値で表した。薬物投与群と溶媒投与群との比較にはダネット検定を用いた。*: $P < 0.05$

【0068】実験例5: インスリン分泌促進作用

実験はバイオケミカル・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ、140、616-625 (1986) に記載の方法に準じて行う。HIT-T15細胞を10%ウシ胎児血清 (HyClone) を含むRPMI1640培地 (日本製薬株式会社) で3日間培養する。0.2%ウシ血清アルブミン (SIGMA) を含むKrebs-Ringer 炭酸緩衝液 (118.5 mM NaCl, 4.74 mM CaCl_2 , 1.19 mM MgSO_4 , 1.19 mM KH_2PO_4 , 2.5 mM NaHCO_3 , 1.19 mM HEPES (2-(4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル)エタンスルホン酸)、pH 7.4) (以下KRBB) で洗浄した後、0.2%ウシ血清アルブミンを含むKRBBで30分間、前培養する。0.2% BSAを含むKRBBにグルコース添加 (16.7 mM) または非添加した条件下で各化合物を添加 (10 μM) し、60分間培養した後、上清を回収する。培養上清中のインスリン量をELISA (株式会社シバヤギ) により測定する。

significantly in the group which prescribes CRF antagonist by comparison with group which prescribes only solvent. Result of experiment which uses compound 24 for Figure 1, result of the experiment which uses compound 57 for Figure 2 is shown. You displayed numerical value with mean value of each group 5 animals. T-test of $\text{jp8}\delta$ -dent was used to comparison with the drug-administered group and solvent administered group. *: $P < 0.05$, **: $P < 0.01$

[0067] Working Example 4: CRF antagonist in genetic obesity characteristic diabetes model mouse case where oral dosage it does blood glucose lowering action

0.5% HPMC δ jp7 low s , Shin-Etsu Chemical Co. Ltd. (DB 69-057-0064) or it used 5% Tween80 (208-03525 and Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)) 1 day one time, 5 week and the oral dosage did substance being tested (0.1, 1 and 10 mg/ml) in C57BL/KsJ-db/dbJc1 (male, 10 weeks old and Clea Japan Inc. (DN 69-073-1062)) as medium. To dosage start 2 week eye 0.5% HPMC, 5% Tween80 was designated as medium to 5 week eye after that. Pursuit of blood glucose level did from tail end blood glucose level of blood which blood drawing is done, by with measuring from start of dosage to the 9 week eye. As a result, you could see decrease of blood glucose level significantly in the group which prescribes CRF antagonist by comparison with group which prescribes only solvent. Result of experiment which uses compound 46 for Figure 3 as there representative Working Example, is shown. You displayed numerical value with mean value of each group 4 animals δ mesh calibration was used to comparison with drug-administered group and solvent administered group. *: $P < 0.05$

[0068] Working Example 5: Insulin secretion promotion action

It experiments biochemical * biophysical * research * communication δ , according to method which is stated in the 140,616-625 (1986). HIT-T15 cell 3-day period is cultured with RPMI1640 culture medium (Nissui Pharmaceutical Co., Ltd.) which includes the 10% fetal calf serum (HyClone). After washing with Krebs-Ringer carbon dioxide buffer (118.5 mM NaCl, 4.74 mM CaCl_2 , 2.54 mM CaCl_2 , 1.19 mM MgSO_4 , 1.19 mM KH_2PO_4 , 2.5 mM NaHCO_3 , 10 mM HEPES (2-(4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl) ethane sulfonic acid) and pH 7.4) (KRBB below) which includes 0.2% bovine blood serum albumin (SIGMA), 3 0-minute and preculture it does with KRBB which includes 0.2% bovine blood serum albumin. In KRBB which includes 0.2% BSA glucose addition (16.7 mM) or addition (10 μM) it does each compound under condition which nonaddition is done 6 0-minute after culturing, supernatant it recovers. Insulin quantity in culture supernatant is measured due to ELISA (KK grass goat).

【0069】実験例6：インスリン作用増強作用

実験はエンドクリノロジー、137、4706-4712 (1996)に記載の方法に準じて行う。3T3-L1線維芽細胞(大日本薬業)を10%ウシ胎児血清(Gibco BRL、以下FCS)を含むDulbecco's modified Eagle's 培地(Gibco BRL、DME M)(以下、培地1)で24wellプレート(Falcon 3047)を用い、5%CO₂下、37℃で培養し、コンフルエントとする。10μg/ml インスリン(ウシ臓臓製、和光純薬工業株式会社)、0.25μg/ml デキサメサゾン(和光純薬工業株式会社)および0.5mM 3-イソブチル-1-メチルキサンテン(SIGMA)を含む培地1をwell当たり1ml加えて48時間、さらに10μg/ml インスリンを含む培地1に交換して48時間、5%CO₂下、37℃で培養し脂肪細胞へ分化させる。脂肪細胞を1mlの培地1で4日間培養し、グルコース取込実験に使用する。被験物質をジメチルスルホキシドに溶解し、1μLを各wellに添加し、グルコース取込実験終了まで培地であるいは反応液中に共存する。4日後、37℃のリン酸緩衝液(PBS)で3回洗浄し、血清を含まないDMEMで5%CO₂下、37℃で3時間培養する。さらにKrebs-Ringerリン酸緩衝液(130mM NaCl、5mM MgCl₂、1.3mM CaCl₂、1.3mM MgSO₄、10mM Na₂HPO₄、pH7.4、以下KRP)で1回洗浄し、KRPを0.94ml添加し、37℃で培養する。10分後にインシュリンを1μMになるように添加し(600μg/ml溶液を0.01ml添加)、20分間培養する。[³H] 2-デオキシ-D-グルコース(Amersham)および2-デオキシ-D-グルコース(和光純薬工業株式会社)を最終濃度が1μCiおよび1mMになるように添加(20μCi/ml、2.0mMグルコース溶液を0.05ml添加)し、37℃で10分間培養する。培養上清を除去し、氷冷したPBSで2回洗浄した後、1N NaOHを0.55ml添加し、細胞を溶解し、液体シンチレーションカウンターを用いて、放射能濃度を測定する。細胞への2-デオキシ-D-グルコース取込量(放射能濃度)を被験物質の存在下および非存在下で比較する。すなわち、インスリン存在下での被験物質添加時と非添加時のグルコース取込量の差をインスリン受容体感受性に及ぼす被験物質の効果とし、インスリン非存在下での差を、被験物質の basal グルコース取込量に及ぼす作用とする。何れも、(被験物質存在/被験物質非存在) × 100で表示する。

[0069] Working Example 6: Insulin action strengthening activity

It experiments according to method which is stated in endocrine crenata Sieb. et Zucc. cinder di-137,4706-4712(1996). 3T3-L1 fibroblast (Dainippon Pharmaceutical) with Dulbecco's modified Eagle's culture medium (Gibco BRL and DMEM) (Below, culture medium 1) which includes 10% fetal calf serum (FCS below Gibco BRL and under 5% CO₂, it cultures with 37 °C making use of 24well plate (Falcon 3047), makes confluent. 10 μg/ml insulin (bovine pancreas make and Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)), per well 1 ml adding culture medium 1 which includes the 0.25 μg/ml dexamethasone (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)) and 0.5 mM 3-isobutyl-1-methyl xanthine (SIGMA), 4 8-hour, furthermore exchanging to the culture medium 1 which includes 10 μg/ml insulin, under 4 8-hour and 5 % CO₂, it cultures with 37 °C and differentiates to lipid cell. 4 day it cultures lipid cell with culture medium 1 of 1 ml, uses for glucose taking experiment. It melts substance being tested in dimethyl sulfoxide, 1 μl adds to each well, to glucose taking experiment end resident in does to also in culture medium or reaction mixture. After 4 day, thrice you wash with phosphate buffer solution (PBS) of 37 °C, with the DMEM which does not include blood serum under 5 % CO₂, 3 hours you culture with 37 °C. Furthermore one time you wash with Krebs-Ringer phosphate buffer (KRP below 130 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, 1.3 mM CaCl₂, 1.3 mM MgSO₄, 10 mM Na₂HPO₄, pH 7.4 and), 0.94 ml add the KRP, culture with 37 °C. In order to become 1 μM, it adds insulin after 10 min and (600 μg/ml solution 0.01 ml addition), 2 0-minute it cultures. In order for final concentration to become 1 μCi and 1 mM, addition (20 μCi / ml and 2.0 mM glucose solution 0.05 ml addition) it does [³H] 2-deoxy-D-glucose (Amersham) and 2-deoxy-D-glucose (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)), 10 min cultures with 37 °C. culture supernatant is removed, twice after washing with PBS which the ice cooling is done, 1N NaOH 0.55 ml is added, cell is melted, the radioactivity concentration is measured making use of liquid scintillation counter. 2-deoxy-D-glucose taking quantitative (radioactivity concentration) to cell is compared under existing of substance being tested and under absence. It makes time of substance being tested addition under namely, insulin existing, and effect of substance being tested which causes difference of glucose taking quantity of time of nonaddition to insulin receptor sensitivity it makes action which causes difference under insulin absence, to basal glucose taking quantity of the substance being tested. It indicates in each case, with (substance being tested existence / substance being tested absence) X 100.

【0070】実験例7：3T3-L1細胞に対する脂肪細胞分化促進作用（インスリン抵抗性改善作用）

3T3-L1細胞（ 1×10^4 細胞/mL）を24穴コラーゲンコートプレートで10%牛胎児血清を含むダルベッコ変異イーグル培地（DMEM）を用いてコンフルエントになるまでインキュベーター内（37°C、5% CO₂）で培養した。培地を吸引除去し、10 μ g/mLインスリン、2.5 μ g/mLデキサメタゾンおよび0.5 mmol/L 3-イソブチル-1-メチルキサンチンを含むDMEMで2日間培養後、インスリンを加えたDMEMにかえてさらに2日間培養し、その後DMEMのみで4～5日間培養を続けた。試験化合物は分化開始時より添加した。細胞をリン酸緩衝液で2回洗浄後細胞を破碎し、液中のトリグリセリド量をトリグリセリドミエータストワコー（和光純薬）を用いて定量した。化合物46、57の試験例を表3に示す。

【0071】

表3]

試験化合物 I) % of control	100	TG contents (mg/well)
Control	100	22 \pm 2
化合物 46	0.1 mmol/L 120 \pm 6]	26 \pm 1
	1 mmol/L 149 \pm 8	33 \pm 2
	10 mmol/L 325 \pm 11	71 \pm 2
化合物 57	0.1 mmol/L 123 \pm 11]	27 \pm 2
	1 mmol/L 159 \pm 8	35 \pm 2
	10 mmol/L 322 \pm 12	71 \pm 3

[0070] Working Example 7: Fat cell differentiation promotion action for 3T3-L1 cell (insulin resistance improving action)

Until it becomes confluent, 3T3-L1 cell (1×10^4 cell/ml) making use of Dulbecco's modified Eagle culture medium (DMEM) which includes 10% fetal calf serum with 24 hole collagen coating plate is cultured with (37°C and 5% CO₂) inside incubator. aspiration removal doing culture medium, after 2 day culturing, being able to apply to DMEM which adds insulin with DMEM which includes the 10 μ g/ml insulin, 2.5 μ g/ml dexamethasone and 0.5 mmol/L 3-isobutyl-1-methyl xanthine furthermore 2 day it cultured, after that continued 4 to 5 day culture with only the DMEM. test compound added from when starting differentiation. cell after twice washing cell fragmenting was done with the phosphate buffer, triglyceride quantity in liquid quantification was done making use of triglyceride E-test Wako (Wako Pure Chemical Industries Ltd. (DB 69-059-8875)). Test Example of compound 46, 57 is shown in Table 3.

[0071]

Table 3

Test compound control	TG contents (mg/well)	% of control
Control	22 \pm 2	100
Compound 46	0.1 mmol/L 26 \pm 1	120 \pm 6]
	1 mmol/L 33 \pm 2	149 \pm 8
	10 mmol/L 71 \pm 2	325 \pm 11
Compound 57	0.1 mmol/L 27 \pm 2	123 \pm 11]
	1 mmol/L 35 \pm 2	159 \pm 8
	10 mmol/L 71 \pm 3	322 \pm 12

【0072】製剤処方例 1

CRF 受容体に対するアンタゴニスト活性を有する化合物 50 mg を乳糖 98 mg とトウモロコシデンプン 45 mg、ヒドロキシプロピルセルロース 3 mg と練合機中で十分に練合する。練合物を 200 メッシュの篩に通し、50°C で乾燥し、さらに 24 メッシュの篩に通す。タルク 3 mg およびステアリン酸マグネシウム 1 mg と混合し、直径 9 mm の枠を用いて重量 200 mg の錠剤を得る。この錠剤は必要に応じ、糖衣またはフィルムコート処理することができる。

【0073】

【発明の効果】上記実施例により、CRF 受容体アンタゴニストが糖尿病モデル動物に対し、血糖降下作用を有することが示された。したがって、CRF 受容体アンタゴニストあるいは CRF 受容体アンタゴニスト活性を有する一般式 (1) の化合物、その医薬上許容される塩またはその水和物は、新規な作用機序による血糖降下作用を有し、従来の糖尿病治療薬に見られる副作用を回避した糖尿病治療薬として有用である。

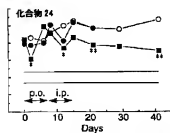
【図面の簡単な説明】

【図 1】化合物 24 の血糖降下作用を示す図である。

【図 2】化合物 57 の血糖降下作用を示す図である。

【図 3】化合物 46 の血糖降下作用を示す図である。

【図 1】



10mg/kg/日 (●), 100mg/kg/日 (■), 標値のみ (○)

【0072】Formulation Example 1

Compound 50 mg which possesses antagonist activity for CRF receptor in lactose 98 mg and the cornstarch 45 mg, hydroxypropyl cellulose 3 mg and blender kneading combination is done in the fully. It passes through blended material to sieve of 200 mesh, dries with the 50°C, furthermore passes to sieve of 24 mesh. It mixes with talc 3 mg and magnesium stearate 1 mg, it obtains tablets of the weight 200 mg making use of pestle of diameter 9 mm. This tablets sugar coat or film coating is possible according to need.

【0073】

【Effects of the Invention】By above-mentioned Working Example, CRF receptor antagonist possessing blood glucose lowering action vis-a-vis the diabetes model animal, was shown. Therefore, compound of General Formula (I) which possesses CRF receptor antagonist or the CRF receptor antagonist activity, as for pharmaceutically acceptable salt or hydrate, it is useful as diabetes treatment drug which evades side effect which possesses blood glucose lowering action due to novel action mechanism, is seen in conventional diabetes treatment drug.

【Brief Explanation of the Drawing(s)】

【Figure 1】It is a figure which shows blood glucose lowering action of compound 24.

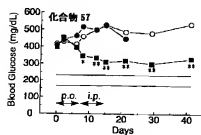
【Figure 2】It is a figure which shows blood glucose lowering action of compound 57.

【Figure 3】It is a figure which shows blood glucose lowering action of compound 46.

【Figure 1】

【図2】

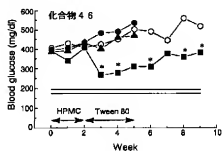
[Figure 2]



10mg/kg/day (●), 100mg/kg/day (■), 溶液のみ (○)

【図3】

[Figure 3]



1mg/kg/day (●), 10mg/kg/day (▲), 100mg/kg/day (■)
溶液のみ (○)